



Georg Thieme Verlag Stuttgart

Die akute intermittierende Porphyrie Prävention und Neuropsychiatrie

von Karl-Ferdinand Druschky

36 Abbildungen, 14 Tabellen

Medizinische
Habilitationsschrift
Erlangen

1977

Thieme Copythek



ISBN 3 13 563701 8 DM 30, --

Die akute intermittierende Porphyrie

Prävention und Neuropsychiatrie

von Karl-Ferdinand Druschky

36 Abbildungen, 14 Tabellen

Medizinische
Habilitationsschrift
Erlangen

1977

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. habil. Karl-Ferdinand Druschky
Oberarzt der Universitäts-Nervenklinik mit Poliklinik,
Schwabachanlage 6, 8520 Erlangen

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Druschky, Karl-Ferdinand

Die akute intermittierende Porphyrie : Prävention
u. Neuropsychiatrie. - Stuttgart : Thieme, 1978.

(Thieme-Copythek)

ISBN 3-13-563701-8



Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handelt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Photokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

© 1978 Georg Thieme Verlag, Hardweg 63, Postfach 732,
D-7000 Stuttgart 1 - Printed in Germany -

ISBN: 3 13 563701 8

Inhaltsverzeichnis

1	<u>Problemstellung</u>	1
2	<u>Einteilung der Porphyrien</u>	2
3	<u>Die akute intermittierende Porphyrie</u>	4
3.1	Biochemische Grundlagen	4
3.1.1	Biosynthese des Häms	4
3.1.2	Regulation der Hämbiosynthese	6
3.2	Die Ätiologie der AIP	8
3.3	Die Klinik der AIP	11
3.3.1	Häufigkeit	11
3.3.2	Symptomatologie	12
3.3.3	Laborbefunde	13
3.3.4	Zur Toxizität der Hämpräkursoren	14
3.3.5	Pathologische Befunde	15
4	<u>Kollektivauswahl</u>	15
4.1	Vergleichskollektiv	15
4.2	Kollektiv für biochemische Analysen	16
4.3	Kollektiv für klinische Untersuchungen	16
4.4	Kasuistik	17
5	<u>Methodik</u>	17
5.1	Biochemische Untersuchungen	17
5.1.1	Messung der Uroporphyrinogen I-Synthetase-Aktivität im Vollblut	17
5.1.1.1	Prinzip	17
5.1.1.2	Probengewinnung	18
5.1.1.3	Reagenzien	18
5.1.1.5	Geräte	18
5.1.1.5	Arbeitsvorschrift	18
5.1.1.6	Diskussion der Methode zur Bestimmung der URO I-S-Aktivität im Vollblut	19
5.1.1.6.1	Analytische Zuverlässigkeitskriterien	19
5.1.1.6.2	Untersuchungen zur Optimierung der Methode	21
5.1.2	Bestimmung der ALA im Urin	21
5.1.3	PBG-Bestimmungen im Urin	22
5.1.4	Bestimmung von Blei im Vollblut	22
5.2	Chromosomenuntersuchungen	22
5.3	Neuropsychiatrische Untersuchungen	23
5.4	Elektrophysiologische Verfahren	23

5.5	Klinisch-psychologische Untersuchung	23
5.5.1	Der Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Erwachsene	24
5.5.2	Der Benton-Test	24
5.5.3	d2-Test-Aufmerksamkeitsbelastungstest nach R.Brickenkamp	24
5.5.4	Minnesota Multiphasic Personality Inventory	25
5.5.5	Das Freiburger Persönlichkeitsinventar	25
5.5.6	Das Rohrschach-Verfahren	25
5.6	Psychopathometrische Untersuchungen	25
5.6.1	Der Syndrom-Test	25
5.6.2	Die mehrdimensionale Schmerzskala	26
6	<u>Ergebnisse</u>	26
6.1	Vergleichskollektiv	26
6.2	Ergebnisse der biochemischen Analysen	28
6.2.1	PBG-Bestimmungen	29
6.2.2	ALA-Bestimmung	30
6.2.3	Blei-Analysen	30
6.2.4	URO I-S-Aktivitätsmessungen bei Patienten mit porphyrischer Stoffwechselstörung	31
6.3	Familienstammbäume	36
6.4	Ergebnisse der klinischen Untersuchungen	50
6.5	Elektrophysiologische Untersuchungen	54
6.5.1	EEG-Ableitungen	54
6.5.2	Echoenzephalographische Untersuchungen	55
6.5.3	Elektromyogramm und Nervenleitfunktion bei AIP-Patienten	55
6.6	Klinisch-psychologische Testungen	58
6.6.1	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest	58
6.6.2	d2-Aufmerksamkeits-Belastungs-Test	59
6.6.3	Benton-Test	60
6.6.4	FPI	60
6.6.5	MMPI	60
6.6.6	Rohrschach-Verfahren	61
6.7	Psychopathometrisches Verfahren	62
6.7.1	Syndromtest	62
6.7.2	Schmerzskala	62
6.8	Chromosomenuntersuchungen	64
7	<u>Diskussion</u>	65
7.1	Präventivmedizinische Aspekte bei der AIP	65
7.1.1	PBG-Bestimmung im Harn	65
7.1.2	Die quantitative ALA-Bestimmung im Urin	68

7.1.3	Die quantitative Bestimmung der Gesamtporphyrine im Urin	68
7.1.4	Die Bestimmung der URO I-S-Aktivität im Vollblut	69
7.1.4.1	Die frühdiagnostische Validität der URO I-S-Aktivitätsbestimmung	69
7.1.4.2	Die diagnostische Spezifität der URO I-S	73
7.1.4.3	Beurteilung der URO I-S-Aktivitätsbestimmung im Vollblut nach präventivmedizinischen Kriterien	75
7.2	Neuropsychiatrische Aspekte der AIP	77
7.2.1	Die vegetative Krise	77
7.2.2	Die Psychopathologie der AIP	78
7.2.2.1	Abnorme Persönlichkeit und AIP	78
7.2.2.2	Funktionspsychosen	79
7.2.2.3	"Abnorme" Erlebnisreaktionen	82
7.2.2.4	Defektsyndrome bei der AIP	84
7.2.3	Elektroenzephalographische und echoenzephalographische Untersuchungen	86
7.2.4	Die Porphyrie-Polyneuropathie	88
7.3	Die ärztliche Führung bei AIP	94
7.3.1	Die Betreuung der AIP-Patienten in der Kompensationsphase	94
7.3.2	Therapeutisches Vorgehen im akuten Schub	96
8	<u>Zusammenfassung</u>	98
	<u>Literaturverzeichnis</u>	102

<u>Anhang</u>	116
Kasuistik	117
Untersuchungen zur Optimierung der URO I-S-Aktivitätsbestimmung im Vollblut	134
Biochemische Befunde der Patienten mit klinisch manifester AIP in der Kompensationsphase (Tabelle 1)	136
Biochemische Befunde der AIP-Patienten aus Klasse II (Tabelle 2)	137
EEG-Ableitungen bei AIP-Patienten (Tabelle 3)	138
Motorische Leitgeschwindigkeiten und distale Latenzen (Tabelle 4)	140
Ergebnisse des HAWIE (Tabelle 5)	143
Zusammenstellung der wichtigsten Arzneimittel und Substanzen, die bei AIP-Patienten zu einem akuten Schub führen können (Tabelle 6)	144
Ausweis für Porphyrie-Patienten	145

Danksagung

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. H.H.Wieck, bin ich für die großzügige Förderung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit, die wohlwollende Anteilnahme und die wertvollen Anregungen zu größtem Dank verpflichtet.

Die biochemischen Untersuchungen wurden im Institut für Arbeits- und Sozialmedizin mit Poliklinik für Berufskrankheiten Erlangen (Direktor: Professor Dr.H.Valentin) durchgeführt. Herrn Professor Dr.H.Valentin schulde ich für das entgegengebrachte Interesse und das gezeigte Wohlwollen besonderen Dank. Herrn chem.ing. K.H.Schaller spreche ich für die Unterstützung und Beratung bei methodischen und statistischen Problemen, die wertvollen Diskussionen und die stets harmonische Zusammenarbeit meinen Dank aus. Der MTA Fräulein Ch.Oefeke fühle ich mich für die sorgfältige Durchführung der Analysen verpflichtet.

Mein Dank gilt vor allem auch Herrn Professor Dr.K.A.Flügel für die Unterstützung bei den elektrophysiologischen Untersuchungen und dem Ehepaar Frau Dipl.-Psychol.Dr.phil.M.-L.Hartung und Herrn Dipl.-Psych.Dr.phil.H.G.Hartung für die wertvolle Hilfe bei den psychologischen Testungen.

Verbindlichst danke ich den Herren Professoren Dres.H.Kalm, Dortmund, H.A.Kühn, Würzburg, und H.Penin, Bonn, sowie Herrn Priv.-Doz.Dr.H.E.Reichenmiller, Tübingen, und Herrn Dr.D.Schmidt, München, für die bei der Durchführung der Familienuntersuchungen gezeigte Unterstützung.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546214_0063

1. Problemstellung

Die Ausgestaltung der akuten intermittierenden Porphyrie (AIP) ist äußerst vielfältig. Jeder akute Schub kann eine vitale Gefährdung für den Patienten darstellen. Vom erstmaligen Auftreten der typischen Krankheitszeichen bis zur Diagnosestellung vergehen durchschnittlich 3 Jahre. In diesem Zeitraum führen inadäquate ärztliche Maßnahmen oft zu einem Fortbestehen oder gar zu einer Verschlechterung der Symptomatik. Eine Therapie im kurativen Bereich steht noch nicht zur Verfügung. Präventivmedizinische Maßnahmen zur Erfassung der latenten Träger dieser autosomal-dominant vererbten Stoffwechselstörung und eine gezielte ärztliche Führung dieses Personenkreises besitzen die größte Effektivität. Die bisher meist zu diesem Zweck durchgeführte quantitative Bestimmung von Hämpräkursoren im Tagesurin ist jedoch für die Früherkennung der Anlageträger nicht ausreichend. Insbesondere schließen negative Befunde das Vorliegen des genetischen Defektes nicht aus.

Der primäre genetische Defekt bei Patienten mit einer AIP und latenten Trägern dieser Stoffwechselstörung besteht in einer Verminderung der Aktivität der Uroporphyrinogen I-Synthetase (URO I-S) in der Leber, wobei diese Enzymstörung auch in den Erythrozyten und anderen Geweben nachweisbar ist. Die Messung der Aktivität dieses Enzyms im Blut von Angehörigen aus Porphyriker-Familien soll ein diagnostisches Kriterium zur Früherkennung der Merkmalsträger dieser Erkrankung darstellen.

Ein Ziel der vorliegenden Studie bestand darin, durch URO I-S-Aktivitäts-Messungen im Vollblut mit einer eigenen Methode an einer größeren Anzahl von AIP-Patienten und Angehörigen aus diesen Familien die Spezifität und die Validität dieser Enzymbestimmung in Hinblick auf die Diagnostik zu überprüfen. Um ein ausreichend großes Kollektiv zu erhalten, war die Zusammenarbeit mit einer Reihe weiterer Kliniken in Deutschland notwendig.

Im akuten Schub der AIP können neben der abdominellen Symptomatik insbesondere neuropsychiatrische Störungen das klinische Bild bestimmen.

Durch psychiatrische Explorationen in Verbindung mit test-psychologischen Untersuchungen an einer größeren Anzahl von Kranken wurde der Frage nachgegangen, ob bei den AIP-Patienten abnorme Persönlichkeitsstrukturen oder organisch bedingte psychische Beeinträchtigungen vorliegen.

Da diese Kranken auch im symptomfreien oder symptomarmen Intervall Hämpräkursoren in teilweise erheblichen Mengen ausscheiden, sollten durch elektrophysiologische Untersuchungen geprüft werden, inwieweit sich Hinweise für das Vorhandensein einer klinisch latenten Polyneuropathie ergeben und ob sich die Stoffwechselstörung auch in der Kompensationsphase in Form von EEG-Veränderungen manifestiert. Außerdem wurde durch die Analyse der auslösenden Ursachen und die genaue Erhebung der Medikamentenanamnese versucht, einen Beitrag zur ärztlichen Führung und zur Beratung dieses Personenkreises zu leisten.

2. Einteilung der Porphyrrien

Der erste authentische Fall einer Porphyrrie wurde 1874, also vor über 100 Jahren, von SCHULTZ beschrieben. Nachdem in den folgenden Jahrzehnten eine Reihe weiterer kasuistischer Beiträge erschienen war, versuchte GÜNTHER im Jahre 1912 erstmals, unter Berücksichtigung des klinischen Erscheinungsbildes, des Manifestationsalters und des Verlaufes der Erkrankung eine Einteilung der Porphyrrie zu treffen. WALDENSTRÖM schuf 1937 den Begriff der "latenten Porphyrrie", worunter er eine vermehrte Porphyrinausscheidung bei sonst gesunden Mitgliedern von Familien mit typischer akuter Porphyrrie verstand. Nach eingehenden Untersuchungen an 103 schwedischen Porphyrriefällen unterschied er bei der akuten Porphyrrie entsprechend dem Krankheitsverlauf neben dem klassischen Bild mit Koliken und Läh-

mungen eine reine Abdominalform, eine seltene, rein nervöse Form mit Lähmungen, doch ohne Bauchbeschwerden, und eine komatöse Form.

Die Entwicklung moderner analytischer Methoden und verschiedener Organbiopsietechniken ermöglichte eine Einteilung der Porphyrien nach der Lokalisation der Störung im Porphyrinmetabolismus und dem Ort der Überproduktion bzw. der Anhäufung von Hämpräkursoren im Körper in zwei Hauptgruppen. Heute unterscheidet man die erythropoetischen und die hepatischen Porphyrien (WATSON und Mitarb. 1951, SCHMID und Mitarb. 1954). Diese Klassifikation stellt nur eine mehr grundsätzliche Unterteilung dar und befriedigt nicht vollständig. Da GRAY und Mitarb. 1964 bei der erythropoetischen Protoporphyrurie eine vermehrte Porphyrinbildung sowohl in erythropoetischen als auch in hepatischen Zellen nachweisen konnten, schlugen SCHOLNICK und Mitarb. 1971 eine Umbenennung dieser Erscheinungsform in erythrohepatische Protoporphyrurie vor.

Tabelle 1: Einteilung der Porphyrien

I. Erythropoetische Porphyrien

Porphyria erythropoetica Günther (autosomal-rezessiv)
erythropoetische Koproporphyrurie (autosomal-rezessiv)

II. Erythrohepatische Protoporphyrurie (autosomal-dominant)

III. Hepatische Porphyrien

1. hereditäre Formen

akute intermittierende Porphyrie (autosomal-dominant)
Porphyria variegata (autosomal-dominant)
hereditäre Koproporphyrurie (autosomal-dominant)
Porphyria cutanea tarda (familiär gehäuftes Auftreten)

2. symptomatische Formen

Porphyria cutanea tarda
nach Intoxikationen
bei Hepatomen

Die seltenen erythropoetischen Porphyrien bilden nach einer Zusammenstellung von GAJDOS und GAJDOS-TÖROK 1969 einen Anteil von nur 5 % der Porphyrie-Erkrankungen. Das erythropoetische Gewebe des Knochenmarks ist hier als der Ort der gestörten Porphyrinsynthese anzusehen.

Die hepatischen Porphyrien stellen den Hauptanteil der Störungen des Porphyrin-Stoffwechsels dar. Sie werden in hereditäre und erworbene Formen unterteilt.

Die hereditären hepatischen Porphyrien bilden eine Gruppe von Krankheiten, die durch einen genetisch bedingten Defekt der Porphyrin- und Hämbiosynthese in der Leber gekennzeichnet ist. Zu dieser Gruppe zählen die akute intermittierende Porphyrie, die Porphyria variegata und die hereditäre Koproporphyrrie. Die Vererbung der verschiedenen Gendefekte erfolgt autosomal-dominant mit unterschiedlicher Expressivität. Alle drei Erkrankungen lassen sich durch ihr klinisches Bild und ihre spezifischen Ausscheidungsmuster von Porphyrinpräkursoren und Porphyrinen in Stuhl und Urin unterscheiden. Die gemeinsame biochemische Abnormität ist eine durch die erhöhte Aktivität der Delta-Aminolaevulinsäure-Synthetase (ALA-S) in der Leber bedingte vermehrte Synthese von Delta-Aminolaevulinsäure (ALA). Daraus resultiert ein Anstieg des Monopyrrols Porphobilinogen (PBG) in der Leberzelle und im Urin.

Die Porphyria cutanea tarda tritt zwar in manchen Familien gehäuft auf, doch wird sie im allgemeinen zu den symptomatischen hepatischen Porphyrien gezählt, da für ihre Entstehung neben konstitutionellen Faktoren ein Leberschaden maßgebend ist. Als weitere Ursachen symptomatischer Porphyrien kommen Intoxikationen z.B. mit Hexachlorbenzol und die seltenen Hepatome infrage.

3. Die akute intermittierende Porphyrie

3.1 Biochemische Grundlagen

3.1.1 Biosynthese des Häms

Der erste Reaktionsschritt der Porphyrin- bzw. Hämbiosynthese läuft in den Mitochondrien ab. Für die Bildung der ALA aus Glycin und Succinyl-Coenzym A, einer Stufe des Citratzyklus, ist als Katalysator die mitochondriale ALA-S erforderlich. Als Kofaktoren fungieren Pyridoxalphosphat und

Spurenelemente wie Zink und zweiwertiges Eisen. Die ALA-S stellt das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Hämbiosynthese dar, ihre Aktivität reguliert die Synthesegröße der ALA. Nach dem Übergang in das Zytoplasma entsteht unter dem Einfluß der ALA-Dehydratase durch Kondensation zweier Moleküle ALA ein Molekül PBG. Für die Katalyse der Kondensation von 4 Molekülen PBG zu dem zyklischen Tetrapyrrol Uroporphyrinogen III (URO III) werden zwei Enzyme benötigt, nämlich die hitzestabile Uroporphyrinogen I-Synthetase (URO I-S) und die hitzelabile Uroporphyrinogen III-Kosynthetase (URO III-Kosynthetase) (MEYER und Mitarb. 1972). In vitro findet eine Bildung von URO III nur dann statt, wenn beide Enzyme zusammen mit PBG inkubiert werden (BOGORAD 1958). Die URO I-S scheint dabei geschwindigkeitsbestimmend

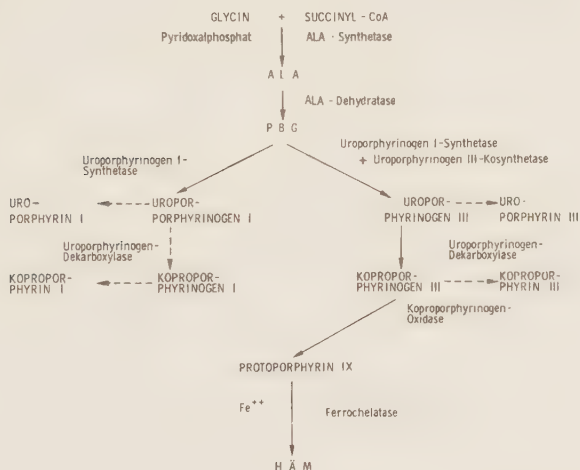


Abbildung 1: Der Hämstoffwechsel
(Nähere Einzelheiten im Text)

zu sein. Die Dekarboxylierung von URO III zu Koproporphyrinogen III (KOPRO III) erfolgt über die Zwischenstufen Hepta-, Hexa- und Pentakarboxylporphyrin durch die Uroporphyrinogen-

Dekarboxylase. Das KOPRO III kehrt in den mitochondrialen Raum zurück, wo in Gegenwart der Koproporphyrinogen-Oxydase durch oxydative Dekarboxylierung Protoporphyrinogen und durch Oxydierung Protoporphyrin IX entstehen. Der letzte Reaktionsschritt der Hämsynthese, nämlich der Einbau von Eisen in Protoporphyrin IX, wird durch das mitochondriale Enzym Ferrochelatase katalysiert. Das Endprodukt Ferro-Protoporphyrin (Häm) bildet die prostetische Gruppe der meisten Hämoproteide, einschließlich der mitochondrialen und mikrosomalen Cytochrome (Abbildung 1).

Die Synthese von ALA, die oxydative Dekarboxylierung von KOPRO III zu Protoporphyrin IX und der Einbau von Eisen in das Protoporphyrin sind an das mitochondriale System gebunden. Der reife Erythrozyt ist deshalb nicht mehr in der Lage, ALA und Häm zu bilden. Die Reaktionsschritte von ALA zu KOPRO III werden durch lösliche Enzyme katalysiert, die sowohl in kernhaltigen Zellen wie auch in reifen Erythrozyten vorhanden sind (MEYER und Mitarb. 1972).

3.1.2 Regulation der Hämbiosynthese

Die Kenntnis des Regulationsmechanismus der Porphyrin- und Hämbiosynthese ist von grundlegender Bedeutung für das Verständnis der Pathogenese der Porphyrien. GRANICK konnte 1963 nachweisen, daß die Aktivität der ALA-S die Syntheserate der Porphyrine und dadurch die des Häms kontrolliert. Die Enzymaktivität wird durch einen negativen "Feedback"-Mechanismus reguliert, wobei Häm als Korepressor fungiert (BONKOWSKY und Mitarb. 1971). Die Repression der ALA-S durch Häm wurde von verschiedenen Autoren nachgewiesen, konnte jedoch bis jetzt im Leberhomogenat noch nicht objektiviert werden. Es wird vermutet, daß auf Grund des Nebeneinanders von ALA-S und Ferrochelatase im Mitochondrium die "lokalen" Hämkonzentrationen genügend hoch sein können, um einen hemmenden Einfluß auf die ALA-S auszuüben (MEYER und Mitarb. 1972).

Durch diese Selbstregulation wird die Hämsynthese dem Eigenbedarf des Körpers angepaßt. Die Einstellung der Aktivität der ALA-S erfolgt gewöhnlich so genau, daß im normalen Organismus nur sehr geringe Mengen von Häm-Präkursoren vorhanden sind (ELDER und Mitarb. 1972).

Eine Reihe von Autoren (GRANICK und Mitarb. 1966, 1967, DOSS und Mitarb. 1969, KAPPAS und Mitarb. 1972) wiesen die induzierende Wirkung chemisch unterschiedlicher Pharmaka sowie von 5-Beta-Metaboliten aus der Biotransformation der C-₁₉ und C-₂₁-Hormone mit A:B cis-Konfiguration auf die ALA-S nach. In der Zwischenzeit sind mehr als 200 chemische Substanzen bekannt, die die hepatische Porphyrin- oder Hämbildung durch Aktivierung der ALA-S stimulieren. Als Erklärung dafür wird die im Rahmen der Biotransformation der meisten Arzneimittel und anderer Stoffe notwendige Bildung des mikrosomalen Cytochrom P 450 angesehen. Nach Zufuhr vieler lipoidlöslicher Substanzen erfolgt durch Vermehrung des mikrosomalen Enzymgehaltes eine Adaptation, die am Beispiel des Cytochrom P 450 nachgewiesen werden konnte. Die Reaktion der "Porphyrieleber" ist durch die verminderte URO I-S-Aktivität bei plötzlich notwendig werden der vermehrten Hämsynthese für die Bildung der zur Biotransformation erforderlichen Cytochrome behindert (MEYER und Mitarb. 1974, SCHMID 1975). Durch den Abfall der Hämkonzentration in der Leber kommt es zu einer zusätzlichen Derepression der ALA-S mit vermehrter Bildung von ALA und PBG und erhöhter Exkretion dieser Substanzen im Urin. Dieses Konzept wird durch die Untersuchungen von TSCHUDY und Mitarb. 1972 gestützt. Die Autoren konnten zeigen, daß bei Inhibierung der Hämsynthese die Induktion von Cytochrom P 450 durch Phenobarbital vermindert ist. MEYER erzeugte 1974 bei Ratten durch eine partielle Hemmung der Hämsynthese eine signifikante Aktivitätssteigerung der ALA-S. Die Induktion dieses Enzyms durch Substanzen, die sonst nur eine minimale Wirkung zeigen, war bei Vorliegen eines Teilblocks in der Hämsynthese stark gesteigert. Ähnliche Verhältnisse liegen wegen der herabgesetzten URO I-S-Aktivität in der AIP-Leber vor.

Eine Repression der ALA-S kann durch Glukose und durch Hämatin erfolgen. Beide Prinzipien werden zu therapeutischen Zwecken benutzt. TSCHUDY und Mitarb. konnten 1964 nachweisen, daß Glukose eine Repression der ALA-S bewirkt. Nach der Untersuchung von DOSS und Mitarb. (1971) besteht ein reziprokes Verhältnis zwischen dem Kohlenhydrat- und/oder dem Proteingehalt der Nahrung sowie der Ausscheidung der Porphyrinvorläufer. In den letzten Jahren wurde durch verschiedene Autoren außerdem eine Repression der ALA-S durch intravenöse Verabreichung von Hämatin dargestellt. So fanden KURASHIMA und Mitarb. 1970, daß Hämin bei der experimentellen Porphyrie einen Anstieg der löslichen und der mitochondrialen ALA-S verhindert. Als Ursache wurde eine Blockierung der Synthese des Enzyms angenommen.

3.2. Die Ätiologie der AIP

Die AIP stellt eine chronische, genetisch verankerte Stoffwechselstörung mit charakteristischen intermittierend auftretenden akuten Schüben dar. Der Hauptsitz der Stoffwechselstörung ist die Leber.

TSCHUDY und Mitarb. fanden 1965 in der Leber eines Patienten mit einer AIP eine Steigerung der Enzymaktivität der ALA-S und sahen die vermehrte Induktion dieses Enzyms als genetischen Defekt der AIP an. Die Autoren hielten die AIP zunächst für die erste genetisch bedingte Stoffwechselstörung des Menschen mit einer erhöhten Aktivität eines spezifischen Enzyms. Weitere Untersuchungen zeigten jedoch, daß alle hereditären hepatischen Porphyrien einen Anstieg der ALA-S in der Leber aufweisen, ohne daß dadurch die bei diesen Krankheiten unterschiedlichen spezifischen Ausscheidungsmuster an Porphyrinpräkursoren und Porphyrinen sowie die verschiedenartige klinische Symptomatologie zu erklären sind. GRANICK und Mitarb. 1972 wiesen im Tierversuch nach chemischer Induktion der ALA-S ebenfalls eine vermehrte Bildung aller erfaßbaren Zwischenstufen des Porphyrinstoffwechsels nach. Für eine

Erklärung der spezifischen Ausscheidungsmuster der AIP war deshalb das Vorliegen weiterer Enzymdefekte anzunehmen.

Ein teilweiser Block in der Häm-Synthese als zusätzlicher Faktor wäre bei der AIP auf der Stufe der Katalysierung von PBG zu Uroporphyrinogen bzw. Uroporphyrin zu erwarten. Diese Vermutung wurde durch die Ergebnisse von HEILMEYER und CLOTTEN 1969 bestätigt. Diese Autoren fanden in dem Leberzylinder eines AIP-Patienten zwar vermehrt PBG, jedoch nur eine außerordentlich geringe Menge an Uroporphyrin. Sie nahmen daher das Vorliegen eines echten Blockes in der Umwandlung von Uroporphyrin aus PBG an, wobei eine Steigerung der PBG-Bildung gegenüber der Norm erfolgt. Weitere Untersuchungen bestätigten das Vorliegen einer signifikanten Verminderung der Aktivität des Enzyms URO I-S in der Leber von AIP-Kranken (STRAND und Mitarb. 1970, MIYAGI und Mitarb. 1971).

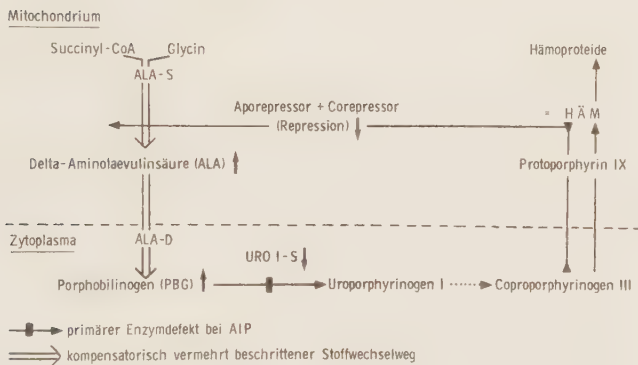


Abbildung 2: Die biochemische Pathogenese der AIP
(nähere Einzelheiten im Text)

MEYER und Mitarb. konnten 1972 zeigen, daß dieser Teilblock in der Häm-Synthese nicht nur in der Leber, sondern auch in anderen Geweben nachweisbar ist. Quantitative Bestimmungen der URO I-S-Aktivität in Erythrozytenhämolysaten von AIP-Patienten ergaben eine Erniedrigung der Aktivität dieses Enzyms auf nahezu 50 % des Wertes von Normalpersonen. Die Enzymaktivitäten der URO I-S bei Patienten mit Porphyria variegata und hereditärer Koproporphyrurie lagen im Normbereich. Die herabgesetzte URO I-S-Aktivität wird bei der AIP deshalb als der primäre genetische Defekt angesehen. Sie führt zu einer Limitierung der Häm-Synthese in der Leber. Durch eine negative Rückkoppelung kann eine sekundäre Derepression der ALA-S eintreten. Die Aktivitätssteigerung der ALA-S bei verminderter URO I-S Aktivität erklärt das für die AIP typische Ausscheidungsmuster im Urin mit stark erhöhter Exkretion von ALA und PBG bei nur relativ gering vermehrter Ausscheidung von Porphyrinen (Abbildung 2).

DOSS und Mitarb. fanden 1973, daß bei Patienten mit einer AIP durch orale Zufuhr von PBG zwar eine deutlich erhöhte Ausscheidung von Porphyrinen erzielt werden kann, eine unbeschränkte Steigerung des Reaktionsschrittes von PBG zu URO I und URO III jedoch nicht möglich ist. 1975 wiesen DOSS und Mitarb. in der AIP-Leber eine um 40 % höhere Synthese von Gesamtporphyrinen im Vergleich zur normalen Leber nach, während gleichzeitig die URO I-Synthetase-Aktivität um über 40 % erniedrigt sei. Daraus geht hervor, daß aus PBG trotz der festgestellten URO I-S-Aktivitätsminderung mehr URO III als in einer normalen Leber synthetisiert wird. Es muß also ein hochaktiver Kompensationsmechanismus bestehen. DOSS konnte 1973 durch in vitro Experimente zeigen, daß 5 - 7 % des gebildeten PBG nicht-enzymatisch zu Uroporphyrin umgewandelt wird.

In den letzten Jahren wurde bei AIP-Patienten als weitere Enzymabnormalität eine verminderte Aktivität der Steroid-Delta⁴-5-Alpha-Reduktase in der Leber nachgewiesen. Untersuchungen von KAPPAS und Mitarb. 1971 und 1972 sowie von BRADLOW und KAPPAS 1976 mit markiertem Testosteron und Progesteron er-

gaben bei diesen Kranken eindeutig einen spezifischen Mangel dieses Enzyms. Durch diesen Defekt im Steroid-Stoffwechsel entstehen bei der AIP unverhältnismäßig große Mengen von 5-Beta-Steroiden gegenüber 5-Alpha-Metaboliten. Die 5-Beta-Steroide stellen in vitro potente Induktoren der ALA-S dar. Bestimmungen der Steroid-Delta⁴-5-Alpha-Reduktase an Patienten mit Porphyria cutanea tarda und Porphyria variegata ergaben normale Aktivitäten. Die verminderte Enzym-Aktivität der Steroid-Delta⁴-5-Alpha-Reduktase stellt daher eine für die AIP charakteristische Enzymstörung dar. Diese Ergebnisse betonen die bei dieser Erkrankung vorliegende komplexe Wechselwirkung endokriner und genetischer Faktoren. Zwar besteht an der zentralen Bedeutung der Erniedrigung der URO I-S-Aktivität in der Pathogenese der AIP kein Zweifel, doch kann die Verringerung der Aktivität der Steroid-Delta⁴-5-Alpha-Reduktase als mögliche Ursache für die Manifestation dieser Erkrankung zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr und das häufigere Auftreten klinischer Symptome bei Frauen angesehen werden (SASSA und Mitarb. 1974).

3.3 Die Klinik der AIP

3.3.1 Häufigkeit

In der Übersicht von GAJDOS und GAJDOS-TÖRÖK (1969) beträgt der Anteil der AIP bei 124 Porphyrie-Fällen 62 % und stellt damit die häufigste Porphyriefform dar. Nach BRUGSCH (1968) und STROHMEYER (1974) überwiegt jedoch die Porphyria cutanea tarda deutlich. 2 von 100.000 Menschen leiden nach WITH (1963) im angelsächsischen Sprachraum an einer AIP, wobei auf jeden Patienten 5 latente Träger dieser Stoffwechselstörung kommen sollen, die vermehrt PBG im Urin ausscheiden. GAJDOS und GAJDOS-TÖRÖK gaben 1963 für Frankreich eine Häufigkeit von 1:200.000 an, während in Westaustralien auf 100.000 Einwohner 3 AIP-Fälle gerechnet werden (SAINT 1960). In Polen liegt die Häufigkeit bei 1,8:100.000 (KOSTRZEWSKA 1976). Besondere Verhältnisse finden sich in Schweden, wo WALDENSTRÖM bereits vor etwa 40

Jahren mit umfassenden Familienuntersuchungen begann. Er errechnete 1957 für Südschweden eine Häufigkeit von 1,5:100.000, während das Auftreten der AIP in den Nordprovinzen mit 1:1000 angegeben wird. Frauen sind von der Erkrankung häufiger betroffen als Männer. Die Manifestation erfolgt meist im 3. oder 4. Dezennium. Das Auftreten klinischer Symptome vor der Pubertät stellt eine Ausnahme dar.

3.3.2 Symptomatologie

ERBSLÖH charakterisierte 1962 die klinische Manifestation der AIP am gesamten Nervensystem mit der Trias 1) vegetative Krisen mit abdominellen Koliken und verbreiteten Schmerzattacken, 2) zerebrale Symptome ("exogene" Psychosen und Krampfanfälle) und 3) akut peripher motorische Lähmungen. Die akute porphyrische Krise ist zu 85 % durch plötzlich auftretende Koliken im Abdominalbereich, oft von heftigem Erbrechen und Übelkeit begleitet, gekennzeichnet. Diesen Koliken gehen Unruhe und Schlaflosigkeit voraus. Ein weiteres Leitsymptom bildet die manchmal acht oder zehn Tage anhaltende Obstipation, unter der etwa die Hälfte der Patienten leiden. Im Hinblick auf diese abdominelle Symptomatik liegt die Diagnose eines "akuten Abdomens" nahe, wobei aber meist eine deutliche Diskrepanz zwischen dem schwerkranken Zustand dieser Patienten im akuten Schub und dem relativ geringen Bauchbefund besteht. Trotz heftigster Schmerzen fehlen fast immer eine peritoneale Abwehrspannung und Darmsteifungen. Die Darmgeräusche sind fast immer hörbar. Die Dunkelfärbung des Urins wird oft übersehen oder erfährt keine entsprechende Würdigung. Weitere Symptome der AIP stellen eine Tachykardie, ein Hypertonus und Temperaturerhöhungen dar.

Die meisten Analgetika bessern die Symptomatik nicht, sondern führen im Gegenteil zu einer Verschlechterung des Befindens, so daß sich der Chirurg schließlich doch häufig zu einer Pro-

belaparotomie mit manchmal deletären Folgen entschließt. Das Spektrum der Fehldiagnosen reicht bei konservativer Therapie von der Pankreatitis über die Appendizitis bis zur Extra-uterin gravidität.

Nach WALDENSTRÖM (1957) kommen im akuten Schub bei 28 % der Kranken deutliche psychische Auffälligkeiten vor. Da die geklagte Symptomatik in der Regel nicht durch objektivierbare somatische Befunde gestützt wird, erfolgt oft eine Einstufung der Kranken als "Hysteriker" oder "Simulanten".

Die Porphyrie-Polyneuropathie kennzeichnet im allgemeinen erst die zweite Phase des Krankheitsgeschehens und wird zu 70 bis 90 % iatrogen durch Verabreichung von Barbituraten oder anderen Medikamenten ausgelöst. Die Lähmungen sind meist symmetrisch angeordnet und häufig sowohl an den oberen wie auch an den unteren Extremitäten proximal betont. Unter den Hirnnerven sind besonders oft Hypoglossus, Fazialis und Rekurrens betroffen. Ein rezidivierendes Vorkommen der Polyneuropathie ist möglich. Die Häufigkeit sensibler Reizerscheinungen wird mit 9 % (WALDENSTRÖM 1957) bis 25 % (NEUNDÖRFER 1973) angegeben. Die Kranken klagen immer wieder über Spontanschmerzen in den Gliedern. Die Letalität der Porphyrie-Polyneuropathie liegt zwischen 30 und 50 %.

3.3.3 Laborbefunde

Neben dem Anstieg der Hämpräkursoren-Exkretion im Urin lassen sich nur wenig pathologische Laborbefunde im akuten Schub nachweisen.

Oft tritt eine nur zum Teil durch gastrointestinale Natrium-Verluste erklärbare Hyponatriämie auf. In einigen Fällen konnte das Syndrom der inadäquaten Sekretion von Adiuretin nachgewiesen werden (STEIN und TSCHUDY 1970, TADDEINI und WATSON 1967). Häufig findet sich ein leichter Anstieg der Bromsulfalein-Clearance. Untersuchungen zur Glukosetoleranz im akuten Schub ergaben bei 13 von 15 Patienten pathologische Ergeb-

nisse (STEIN und TSCHUDY 1970). Lipoprotein-Analysen zeigten eine unspezifische Vermehrung von Beta-Lipoprotein. Die in manchen Fällen erhöhten Spiegel von eiweißgebundenem Jod (PBJ) können zu der Fehldiagnose einer Hyperthyreose beitragen. Die Ausscheidung von Brenzkatechinaminen ist ebenfalls erhöht (SCHLEY und Mitarb. 1970).

3.3.4 Zur Toxizität der Hämpräkursoren

Der akute Schub einer AIP geht immer mit einer erhöhten Ausscheidung der Hämpräkursoren ALA und PBG einher. Allerdings besteht kein sicherer Zusammenhang zwischen der Rückbildung der klinischen Symptomatik und der im Tagesharn ausgeschiedenen Menge ALA und PBG. Über die mögliche Toxizität dieser Substanzen liegen sehr unterschiedliche Meinungen vor. Einige Autoren kommen zu der Feststellung, daß beide Substanzen pharmakologisch inert sind. Andere Arbeiten zeigten toxische Einflüsse auf eine Reihe neurophysiologischer Funktionen.

GOLDBERG und Mitarb. 1954, JARRET und Mitarb. 1956, MARCUS und Mitarb. 1970 sowie SHANLEY und Mitarb. 1972 fanden in Tierversuchen keine pharmakologischen Effekte der Hämvorläufer. BERLIN und Mitarb. konnten 1956 nach oraler Verabreichung von ALA bei einer Normalperson außer einer geringgradigen Photosensibilität keine pathologischen Befunde erheben.

Im Gegensatz dazu wurde eine pharmakologische Wirksamkeit dieser Substanzen bei einer Reihe von Untersuchungen verifiziert. FELDMAN und Mitarb. (1971) wiesen an Nerv-Muskelpräparaten eine Beeinflussung der neuromuskulären Erregbarkeit durch ALA und PBG nach. Die präsynaptische neuromuskuläre Hemmung der Frequenz der Miniatur-Endplatten-Potentiale war durch PBG und speziell durch Porphobilin stärker ausgeprägt als durch ALA.

BECKER und Mitarb. (1971) sowie KRAMER und Mitarb. (1971) stellten eine reversible Hemmung der Natrium- und Kalium-abhängigen Membran-ATPase von Erythrozyten und Hirngewebe

durch ALA fest. Die Magnesium-abhängige ATPase-Fraktion blieb unbeeinträchtigt. Durch diese Hemmung könnte eine Blockierung der Nervenleitung und damit eine Lähmung verursacht werden. 1975 zeigten BECKER und Mitarb., daß ALA und PBG eine inhibitorische Wirkung auf die spinale synaptische Übertragung ausüben. Die Ergebnisse der Untersuchungen von LOOTS und Mitarb. 1975 lassen ebenfalls vermuten, daß die Porphyrinpräkursoren zu einer Beeinträchtigung der Nervenfunktion auf der synaptischen Ebene führen. Allerdings konnte nicht geklärt werden, ob ALA und PBG präsynaptisch auf die Freisetzung der Transmittersubstanzen oder direkt auf die postsynaptischen Strukturen wirken.

Die Hemmung der Aktivität der Kalium- und Natrium-abhängigen Membran-ATPase durch ALA und die inhibitorischen Effekte von PBG bzw. Porphobilin auf die neuromuskuläre Erregbarkeit lassen die These einer fehlenden Toxizität dieser Substanzen nicht mehr aufrecht erhalten. Die Wertigkeit dieser Befunde ist jedoch für den intakten Organismus noch nicht geklärt.

3.2.5 Pathologische Befunde

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen am Nervensystem sind bei der AIP unspezifisch. Eine Übersicht findet sich bei PENTSCHEW (1958). Wiederholt wurde auf die Diskrepanz zwischen den morphologischen Veränderungen und dem klinischen Bild hingewiesen.

4. Kollektivauswahl

4.1 Vergleichskollektiv

Zur Erarbeitung eines Normbereiches für die URO I-S-Aktivität wurden Enzymbestimmungen im Vollblut von 87 weiblichen und 86 männlichen Personen sowie 35 Kindern beiderlei Geschlechts vorgenommen. Zu den Kindern zählten Perso-

nen bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres. Das Vergleichskollektiv bestand aus Patienten der Universitäts-Nervenklinik Erlangen und dem Krankengut einer Allgemeinpraxis in Neustadt an der Waldnaab, aus Schülerinnen der Schwesternschule in Erlangen sowie aus Angehörigen des in Nürnberg stationierten Transportbataillons 270 der Bundeswehr. Weder im Hinblick auf die klinischen Befunde noch auf Grund der anamnestischen Angaben fanden sich bei diesem Personenkreis Anhaltspunkte für das Vorliegen einer AIP.

4.2 Kollektiv für biochemische Analysen

Für die Durchführung der chemischen Analysen in Blut und Urin stand Untersuchungsmaterial von 31 Patienten zur Verfügung, bei denen die Diagnose einer AIP klinisch und biochemisch gesichert war. Diese Untersuchungsgruppe setzte sich überwiegend aus Patienten der Universitäts-Nervenkliniken Bonn und Erlangen, der Neurologischen Klinik in Dortmund und des Krankenhauses München-Schwabing sowie der Medizinischen Universitäts-Kliniken Würzburg und Tübingen zusammen. Bei 22 der Kranken war es möglich, weitere Familienmitglieder in die Untersuchungen einzubeziehen. Insgesamt wurden 253 Angehörige erfaßt. Die Auswahl der Patienten richtete sich ausschließlich nach ihrer Verfügbarkeit und ihrer Bereitschaft, an diesen Familienuntersuchungen mitzuarbeiten.

4.3 Kollektiv für klinische Untersuchungen

23 Patienten mit einer porphyrischen Stoffwechselstörung aus 16 verschiedenen Familien wurden ambulant oder stationär in unserer Klinik untersucht. Bei einem weiteren Patienten lag eine Porphyria variegata vor, so daß die bei ihm erhobenen Befunde nicht in diese Studie einbezogen wurden. Keiner dieser Kranken litt zum Untersuchungszeitpunkt an einem akuten Schub. Ein Patient war wegen einer Porphyrie-Polyneuropathie bereits stationär in unserer Klinik behandelt worden. Bei fünf

Kranken lag lediglich eine erhöhte Ausscheidung von PBG im Tagesharn vor, ohne daß bisher akute klinische Symptome aufgetreten waren.

4.4 Kasuistik

Die anamnestischen Daten und die klinischen Befunde der neuropsychiatrisch und biochemisch untersuchten 18 Patienten mit einer klinisch manifesten AIP (Nr. 1 - 18) und von zwei weiteren Patienten (Nr. 19 und 20), die 1963 bzw. 1972 in unserer Klinik im akuten Schub verstarben, sowie von fünf Patienten mit nur biochemisch nachweisbarer porphyrischer Stoffwechselstörung (Nr. 21 bis 25) sind in gekürzter Form im Anhang aufgeführt. Bei neun weiteren AIP-Patienten (Nr. 26 bis 34) sind nur die Angaben zur Vorgeschichte mitgeteilt. Zwei dieser Kranken waren im akuten Schub in anderen Kliniken verstorben. Bei den restlichen sieben Patienten konnten lediglich biochemische Untersuchungen erfolgen. Allerdings war es möglich, weitere Familienangehörige in diese Untersuchungen miteinzubeziehen. Auf die Stellung dieser Patienten in den entsprechenden Stammbäumen weisen die in Klammern gesetzten Zahlen hin.

5. Methodik

5.1 Biochemische Untersuchungen

5.1.1 Bestimmung der Uroporphyrinogen I-Synthetase-Aktivität im Vollblut (SCHIELE, DRUSCHKY und SCHALLER 1975)

5.1.1.1 Prinzip

Das Prinzip der Methode zur Bestimmung der URO I-S-Aktivität in den Erythrozyten basiert darauf, daß das nachzuweisende Enzym mit einer maximalen Substratkonzentration von PBG inkubiert wird. Das in einer bestimmten Zeiteinheit gebildete Uroporphyrin wird fluorimetrisch gegen einen Leerwert ge-

messen. Die entstandene Menge Uroporphyrin stellt ein Maß für die Aktivität der URO I-S dar. Als Dimension wird Mikromol Uroporphyrin/min/Liter (U/l) Erythrozyten verwendet.

5.1.1.2 Probengewinnung

Für die analytische Bestimmung der Enzymaktivität können sowohl Venenblut als auch Kapillarblut eingesetzt werden. Als Antikoagulanzen findet Heparin Verwendung. Für jede Untersuchung (Dreifach-Bestimmung und 1 Leerwert) werden mit geeichten Mikrokapillaren viermal 20 Mikroliter (μ l) Vollblut entnommen. Die Blutproben sind bei 4°C über längere Zeit lagerbar. Ihr Transport erfolgte deshalb in eisgefüllten Dewargefäßen oder in mit Eis aufgefüllten Thermosflaschen auf dem Postwege.

5.1.1.3 Reagenzien

1,5 N Salzsäure

Essigsäure-Äthylester-Eisessig-Gemisch (4:1)

50 mM Tris-HCl-Puffer, pH 8

0,15 mM Porphobilinogen (PBG-Lösung in 50 mM-Tris-HCl-Puffer)

5.1.1.4 Geräte

TURNER-Fluorimeter (Modell 111)

Thermostatisierbares Wasserbad

Vortex-Mischer, 20 μ l Mikrokapillaren, geeicht

5.1.1.5 Arbeitsvorschrift

Vier Zentrifugenröhrchen werden mit jeweils 1 ml der PBG-Puffer-Lösung versetzt und 5 Min. bei 37°C im Wasserbad temperiert. In jedes dieser Röhrchen wird eine Mikrokapillare mit dem zu untersuchenden Blut ausgeblasen und kurz vermischt. Das Hämolysat wird genau 60 Min. bei 37°C im verdunkelten Wasserbad inkubiert. Von größter Bedeutung ist die präzise Einhaltung der Wassertemperatur. Das Regelspiel des Thermostaten sollte nicht größer als $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ sein. Als Leerwert wird ein Hämolysat benutzt, das vor Beginn der Inkubation mit 3 ml des Essigsäure-Äthylester-Eisessig-Gemisches versetzt wurde. Die weitere Aufarbeitung des Leerwertes erfolgt analog den drei anderen Proben. Am Ende der Inkubation versetzt man die drei Proben mit jeweils 3 ml des Essigsäure-Äthylester-Eisessig-Gemisches und mischt kurz durch. Jetzt gibt man zu den vier Zentrifugenröhrchen jeweils 3 ml der 1,5 N Salzsäure. Mit einem Vortex-Mischer werden die Versuchsansätze kurz durchgeschüttelt und anschließend 30 sec. bei maximaler Geschwindigkeit zentrifugiert. Zur fluorimetrischen Messung wird die untere klare salzsaure Phase eingesetzt. Man saugt sie mit einer Pipette ab und überführt den Extrakt in die Fluorimeterküvette. Das Maximum der Anregung liegt bei 405 nm, das der emittierten Fluoreszenzstrahlung bei 610 nm. Aus der Differenz

der Fluoreszenzeinheiten zwischen der Probe und dem Leerwert lassen sich durch Vergleich mit Uroporphyrin-Standardlösungen absolute Werte über die Enzymaktivitäten angeben. Die verwendete Eichkurve ist in Abbildung 3 dargestellt.

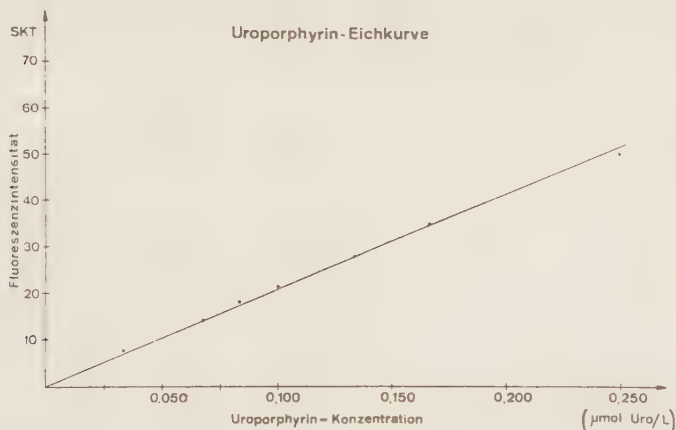


Abbildung 3: Eichkurve zur Bestimmung der URO I-S-Aktivität

Zur Berechnung der Enzymaktivität ist der Hämatokrit der Blutprobe erforderlich. Er wurde mit Hilfe der Hämatokritzentrifuge ermittelt. Die Aktivität der URO I-S errechnet sich nach folgender Formel:

$$\text{Mikromol URO/min/l Erythrozyten} = \text{U/l} =$$

$$\frac{\text{aus der Eichkurve gelesener Wert} \times 100 \times 250}{\text{Hämatokrit (\%)}}$$

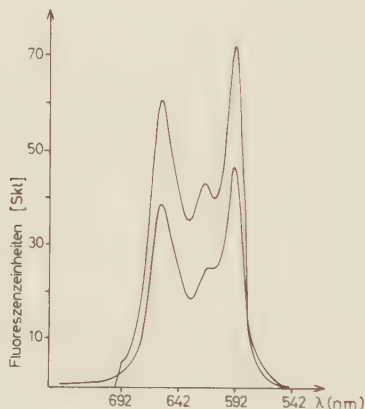
5.1.1.6 Diskussion der Methode zur Bestimmung der URO I-S im Vollblut

5.1.1.6.1 Analytische Zuverlässigkeitskriterien

Eine eingehende Prüfung der Spezifität der verwendeten Analysenmethode ist nicht möglich. Durch den Einsatz von Porpho-

bilinogen als Substrat kann jedoch von einer Substratspezifität ausgegangen werden. Aus analytischer Sicht wurde die Spezifität der fluorimetrischen Bestimmung des Uroporphyrins überprüft. Mit Hilfe eines Spektralfluorimeters erfolgte ein Vergleich der Fluoreszenzspektren des Uroporphyrinstandards und der Meßlösung einer URO I-S-Aktivitätsbestimmung im Vollblut. Die Spektren wurden im Bereich von 542 nm bis 692 nm mit dem Spektralfluorimeter MPF 45 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen. Wie aus Abbildung 4 hervorgeht, sind die beiden Spektren direkt miteinander vergleichbar. Es kann deshalb davon ausgegangen werden, daß bei der fluorimetrischen Endpunktbestimmung keine Interferenzen auftreten.

Abbildung 4: Vergleich der Fluoreszenzspektren eines Uroporphyrin-Standards und der Meßlösung einer Blutanalyse.



Zur Prüfung der Präzision in der Serie wurde ein "Normalblut" mehrfach analysiert. Aus den Ergebnissen errechnete sich mit Hilfe des arithmetischen Mittelwertes und der Standardabweichung ein Variationskoeffizient von 3,7 %. Die Instabilität des Enzyms in vitro erlaubt keine Prüfung der Präzision von Tag zu Tag aus einer gelagerten Blutprobe. Andererseits hat sich gezeigt, daß die intraindividuellen Schwankungen der Enzymaktivität sehr gering sind (DRUSCHKY und Mitarb. 1975). Es ist so möglich, durch die wiederholte Analyse von Blutproben derselben Person über einen längeren Zeitraum einen Hinweis für dieses Präzisionskriterium zu erhalten. Bei einer derartigen Untersuchung konnte ein Variationskoeffizient von 5,5 % ermittelt werden. Diese geringen intraindividuellen Schwankungen erlauben es, das Blut bestimmter Personen als internen Standard bei Untersuchungen mitzuführen. Eine jeweils frische Blutentnahme ist dabei unumgänglich. Auf diese Weise läßt sich eine begrenzte interne Qualitätssicherung für die beschriebene Analysenmethode durchführen.

Eine Prüfung der Richtigkeit der Enzymbestimmungen läßt sich nicht durchführen. Wir haben deshalb versucht, durch Mischung des Blutes einer "Normalperson" und eines AIP-Trägers die analytischen Bedingungen für Wiederauffindungsversuche zu schaffen. Die Ergebnisse müssen unter Berücksichtigung dieser Situation interpretiert werden. Die Blutproben wurden im Verhältnis 1:1 gemischt. In Tabelle 2 sind die Einzelergebnisse dieser Untersuchungen zusammengestellt. Die Wiederauffindungsrate beträgt 106,5 %.

Tabelle 2: Zusammenstellung der Ergebnisse zur Prüfung der Richtigkeit nach Mischung zweier Blutproben verschiedener Enzymaktivitäten im Verhältnis 1:1

	Fluoreszenz- intensität (Skt)	HKT %	$\mu\text{Mol/l}$	$\mu\text{Mol URO/}$ 1 Ery
Blut 18 (AIP-Patient)	17	40,5	0,071	0,44
Blut 22 "Normalperson"	25	37,0	0,118	0,80
Mischblut- Sollwert	42 21	77,5 38,8	0,189 0,095	1,24 0,62
gefundener Mischblut- wert	22,4	39,5	0,104	0,66
% Wieder- auffindung	106,7	101,8	109,5	106,5

Mit Hilfe der beschriebenen Methode ist es einer Assistentin möglich, pro Tag 60 Blutproben in Form von Doppelbestimmungen zu untersuchen. Die Analysenzahl beinhaltet die Hämatokritbestimmungen, die Mitführung von internen Standards und die Auswertung der Meßergebnisse.

5.1.1.6.2 Untersuchungen zur Optimierung der Methode

Die Untersuchungen zur Optimierung der Methode sind im Anhang angegeben.

5.1.2 Bestimmung der ALA im Urin

Die ALA im Harn wurde mit der von DAVIS und ANDELMAN 1967 angegebenen Methode ermittelt. Dieses Verfahren stellt eine verein-

fachte Modifikation der von MAUZERAIL und GRANICK 1956 beschriebenen aufwendigeren Untersuchungsanordnung dar. Zur Konservierung des jeweiligen 24-Stunden-Urins wurden den Sammelgefäßen Tabletten der Firma BIO-RAD-Laboratories, 32 nd a.Griffin Ave., Richmond, Ca. 94 804, zugefügt, die je 75 mg Weinsteinsäure und 250 mg Natriumchlorid enthalten.

5.1.3 PBG-Bestimmungen im Urin

Zur Analyse des PBG fanden die gleichen Materialien wie für die ALA-Bestimmung Verwendung. Das mit Hilfe der Ionenaustausch-Chromatographie aus dem Harn absorbierte PBG wurde nach Elution spektralphotometrisch gemessen. Nähere Einzelheiten sind der Arbeit von DOSS und SCHMIDT 1971 zu entnehmen.

5.1.4 Bestimmung von Blei im Vollblut

Die Blutbleibestimmung wurde mit Hilfe der Flammen-Atomabsorptions-Spektrophotometrie durchgeführt (LEHNERT und Mitarb. 1969).

5.2 Chromosomenuntersuchungen (SCHWANITZ, DRUSCHKY, SCHALLER, in Vorbereitung)

Die Untersuchungen erfolgten an Chromosomenkulturen des peripheren Blutes. Die Kulturdauer betrug jeweils 72 Stunden. Als Kulturmedien dienten TC-Medium 199 und Hams F 10 (in Parallelkulturen) sowie fetales Kälberserum. Von jedem Probanden wurden jeweils 100 Mitosen aus 2 verschiedenen Kulturen von zwei Untersuchern verschlüsselt ausgewertet. Erfasst wurden der Anteil gestörter Mitosen, die verschiedenen Aberrationstypen, die Verteilung der Aberrationen auf die einzelnen Chromosomengruppen, aneuploide und tetraploide Mitosen und Normvarianten.

5.3 Neuropsychiatrische Untersuchungen

Bei allen Patienten, die sich ambulant oder stationär in der Universitäts-Nervenklinik Erlangen befanden, erfolgte eine möglichst umfassende Erhebung der Vorgeschichte der Erkrankung. Neben der Familienanamnese fanden insbesondere die auslösenden Faktoren akuter Schübe Berücksichtigung. Die neurologischen Untersuchungen wurden durch die Erhebung eines psychischen Befundes mit den üblichen Explorationstechniken ergänzt.

5.4 Elektrophysiologische Verfahren

Die EEG-Untersuchungen erfolgten mit Mingographgeräten der Firma ELEMA-SCHÖNANDER, die mit 12 EEG-Kanälen bestückt sind. Zu jeder Ableitung gehörten ein Hyperventilationsversuch und eine Provokation mit Flackerlichtreizen von kontinuierlich steigender Frequenz.

Für die echoenzephalographischen Untersuchungen fand ein Enzephalograph der Firma SIEMENS, System Kraut-Krämer, Verwendung.

Elektromyographische Untersuchungen wurden zum Teil mit einem DISA-Einkanal-Elektromyographen (Typ 14 A 11) und zu einem anderen Teil mit einem zusammengesetzten System durchgeführt, welches aus DISA-EMG-Verstärkern (Typ 14 C 11), einem Stimulator der Fabrikation TÖNNIES Typ D und einem Speicheroszillographen TECTRONIX (R 5103 N) u.a. bestand. Zur Ableitung wurden konzentrische Nadelelektroden (DISA) verwendet.

Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit wurde mit dem gleichen Elektromyographen bestimmt. Als Reizgeräte dienten entweder ein zum Elektromyographen 14 A 11 gehörender Stimulator (DISA) oder das transistorisierte Reizgerät der Fabrikation TÖNNIES D.

Bei der Ableitung des Nervenaktionspotentials und der Untersuchung der sensiblen Erregungsfortleitung im Nerven wurde nach

der von F.BUCHTHAL und A.ROSENFALCK beschriebenen Methodik verfahren (1966).

Chronaximetrische Untersuchungen und Bestimmungen der Akkommodabilität erfolgten mit einem Neurotron-Universal-Reizstromgerät (SIEMENS).

5.5 Klinisch-psychologische Untersuchung

5.5.1 Der Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Erwachsene (HAWIE)

Der HAWIE für Erwachsene ermöglicht sowohl Aussagen über die allgemeine Intelligenz als auch - auf Grund seines Aufbaus aus einem Verbal- und einem Handlungsteil - eine getrennte Einschätzung der mehr sprachlich gebundenen und der mehr praktischen intellektuellen Leistungsfähigkeit des Probanden im Vergleich zu seiner Altersgruppe (WECHSLER 1956, HARTUNG 1976).

5.5.2 Der Benton-Test

Im Benton-Test sind zehn verschiedene Zeichenvorlagen nach einer Darbietung von je 10 Sekunden aus dem Gedächtnis zu reproduzieren. Er ist an normalen Versuchspersonen und an Gruppen zerebral Geschädigter statistisch geeicht und gibt ein Maß für die Präzision der visuellen Wahrnehmungsleistungen.

5.5.3 d2-Test-Aufmerksamkeitsbelastungstest nach R.BRICKENKAMP

Beim d2-Test sind in 14 Zeilen während je 20 Sekunden aus einer größeren Anzahl ähnlicher Zeichen drei bestimmte unter Zeitdruck auszustreichen. Der Test prüft mittels der visuellen Diskriminierung die Belastbarkeit der Aufmerksamkeit. Er liefert ferner gute Aufschlüsse über das persönliche

psychische Tempo und dessen Schwankungen.

5.5.4 Minnesota-Multiphasic Personality Inventory (MMPI)

Beim MMPI nach der deutschen Bearbeitung von O.SPREEN (1963) handelt es sich um einen Fragebogen von 566 Fragen zur Erfassung bestimmter Persönlichkeitsmerkmale und zur Aufdeckung von Anpassungsschwierigkeiten und Verhaltensstörungen.

5.5.5 Das Freiburger-Persönlichkeitsinventar (FPI)

Das FPI ist ein mehrdimensionaler Fragebogen auf faktorenanalytischer Grundlage, der die Position des Untersuchten auf 12 polaren Persönlichkeitsdimensionen mißt und damit quantitative Aussagen über seine Persönlichkeitsstruktur gewinnen läßt (FAHRENBERG und Mitarb. 1973).

5.5.6 Das Rorschach-Verfahren

Beim Formdeutverfahren nach Rorschach wird der Proband aufgefordert, sich zu sinnfreien und unstrukturierten Klecksgebilden zu äußern. Die Deutungen werden formal und inhaltlich nach einem genau festgelegten Schema analysiert. Aus der Art und Weise, wie der Einzelne diese Gebilde strukturiert, können Schlüsse auf Merkmale und gegebenenfalls Störungen der Persönlichkeit gezogen werden.

5.6. Psychopathometrische Untersuchungen

5.6.1 Der Syndromtest

Bei dem von F.BÖCKER 1960 entwickelten Syndromtest handelt es sich um ein psychopathometrisches Verfahren, welches den Störungsgrad der seelisch-geistigen Funktionen im Bereich der gesamten syndromdynamischen Strecke der Funktionspsychosen vom leichten Durchgangs-Syndrom bis zur Bewußtseinsstörung quantitativ erfaßt. Der Syndromtest besteht aus 13 Auf-

gaben, die Aufmerksamkeit, Konzentration, Merkfähigkeit, Gedächtnis und Wahrnehmung erfassen und immer in der gleichen Reihenfolge dargeboten werden. Leistungsminderungen werden auf der Grundlage eines an Normalgruppen geeichten Verschlüsselungssystems mit maximal 3 Minuspunkten pro Unter-test bewertet.

5.6.2 Die mehrdimensionale Schmerzskala

Die mehrdimensionale Schmerzskala wurde 1973 von F.G.RÖTH und S.LEHRL entwickelt. Das Verfahren besteht aus 25 schmerzbeschreibenden Adjektiven. Jedes dieser Eigenschaftswörter ist mit einer fünfstufigen Intensitätsskala verbunden, deren Abstufung von "sehr", "ziemlich", "mittel", "wenig" bis "entfällt" reicht. Diese Skala wurde den Patienten im symptomfreien Intervall vorgelegt, wobei sie die Schmerzen charakterisieren sollten, die sie während eines akuten Schubes verspürt hatten.

6. Ergebnisse

6.1 Vergleichskollektiv

Zur Erstellung eines Normbereiches für die Aktivität der URO I-S wurden Enzymbestimmungen an 207 Personen durchgeführt. Die 87 Frauen wiesen ein mittleres Alter von 30 Jahren auf und lagen im Bereich von 13 bis 75 Jahren. Das aus 85 Personen gebildete Männerkollektiv zeigte mit einem mittleren Alter von 31 Jahren und Extremwerten zwischen 13 und 76 Jahren eine ähnliche Altersverteilung. Außerdem erfolgten Messungen der URO I-S-Aktivität bei 35 Kindern beiderlei Geschlechts, deren mittleres Alter 8 Jahre betrug. Die Altersverteilung lag zwischen 2 und 12 Jahren. Die Ergebnisse der URO I-S-Bestimmung sind normal verteilt und in Abbildung 5 dargestellt.

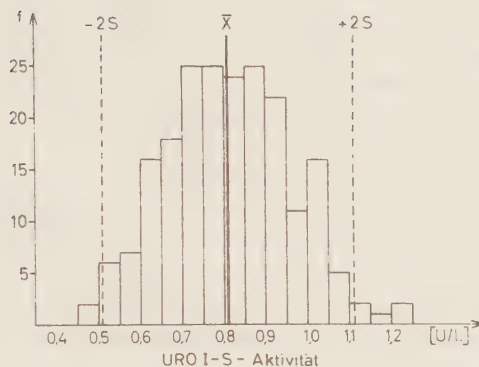


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der URO I-S-Aktivität des Vergleichskollektives. Auf der Abszisse ist die Enzymaktivität in U/l aufgetragen. Der Mittelwert trägt 0,82 U/l, die Standardabweichung 0,15 U/l

Die Enzymaktivitäten im Vollblut schwankten zwischen 0,46 und 1,25 U/l. Die mittlere URO I-S-Aktivität beträgt $0,82 \pm 0,15$ U/l. Daraus resultiert unter Zugrundelegung der zweifachen Standardabweichung ein Normalbereich von 0,52 bis 1,12 U/l. Berechnet man die Ergebnisse getrennt nach Männern und Frauen, so findet sich bei einem statistischen Vergleich mit $t = 0,00083$ kein signifikanter Unterschied. Die mittlere Enzymaktivität der Frauen liegt bei $0,82 \pm 0,15$ U/l, die der Männer war mit $0,82 \pm 0,16$ U/l nahezu identisch. Der Mittelwert für die URO I-S-Aktivität der Kinder errechnet sich mit $0,79 \pm 0,11$ U/l. Statistisch war mit einem t-Wert von 1,1362 kein signifikanter Unterschied zum Erwachsenen-Kollektiv nachweisbar (Tabelle 3).

Korrelationsanalytisch wurde außerdem der Einfluß des Lebensalters auf die Enzymaktivität geprüft. Der errechnete Korre-

Tabelle 3: URO I-S-Aktivitäts-Bestimmungen bei dem Vergleichskollektiv

	N	$\bar{X}$ (U/l)	S (U/l)
Vergleichskollektiv	207	0,817	0,15
Frauen	87	0,822	0,15
Männer	85	0,822	0,16
Kinder	35	0,79	0,11

N = Anzahl der untersuchten Personen

$\bar{X}$ = Mittelwert

S = Streubreite

lationskoeffizient r von 0,00488 zeigt, daß kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Aktivität der URO I-S in den Erythrozyten und dem Alter der untersuchten Personen besteht.

6.2 Ergebnisse der biochemischen Analysen

Für die biochemischen Untersuchungen standen 31 Patienten mit bekannter AIP zur Verfügung. Bei weiteren 22 Personen ließ sich das Vorliegen der porphyrischen Stoffwechselstörung durch eine erhöhte PBG-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin nachweisen, ohne daß bisher klinische Symptome aufgetreten waren. Das Verhältnis zwischen Frauen und Männern betrug 3,5 zu 1,5.

Während das Alter der Frauen im Bereich von 24 bis 69 Jahren, im Mittel bei 44 Jahren, lag, wiesen die Männer ein Durchschnittsalter von 45 Jahren (19 bis 73 Jahre) auf. Nähere Einzelheiten sind aus den Tabellen 1 und 2 im Anhang ersichtlich.

Außerdem wurden insgesamt bei 208 Angehörigen aus 22 Porphyriker-Familien quantitative Bestimmungen der Hämpräkursoren

im Tagesurin und Messungen der URO I-S-Aktivität im Vollblut durchgeführt. Das mittlere Alter der 62 Frauen betrug 34,4 Jahre, die Altersverteilung lag zwischen 13 und 71 Jahren. Die 70 Männer wiesen ein mittleres Alter von 33,4 Jahren mit Extremwerten zwischen 13 und 80 Jahren auf. Zusätzlich wurden 76 Kinder im Alter von 3 bis 12 Jahren (41 Mädchen, 35 Knaben) in die Untersuchungen einbezogen. Das mittlere Alter lag bei 8,3 Jahren.

6.2.1. PBG-Bestimmungen

Die Analysen von PBG erfolgten bei allen Patienten mit bekannter AIP im schubfreien Intervall. Die PBG-Ausscheidung zeigte eine erhebliche Streubreite und lag zwischen 1,4 und 167 mg/die. Der mittlere Wert betrug 32,8 mg/die, die Standardabweichung lag bei 35,4 mg/die. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der URO I-S-Aktivität und der PBG-Ausscheidung im Tagesurin wurde mit einem r von 0,19249 nicht errechnet. Die Ergebnisse der PBG-Analysen in Abhängigkeit zur URO I-S-Aktivität sind in Abbildung 6 dargestellt.

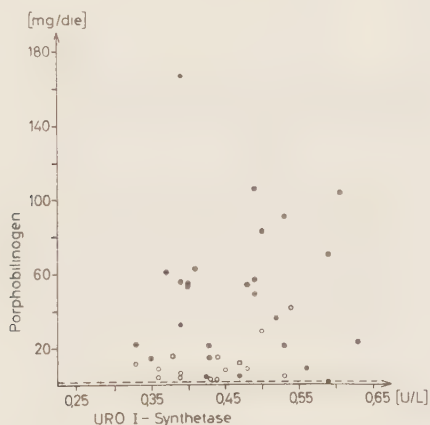


Abbildung 6: Punktekorrrelationsdiagramm für die URO I-S-Aktivität in Abhängigkeit von der täglichen PBG-Ausscheidung (N = 53)

- = klinisch manifeste AIP,
- = Patienten mit erhöhter PBG-Exkretion im Tagesurin

6.2.2 ALA-Bestimmung

27 der 31 Patienten mit klinisch manifester AIP wiesen erhöhte ALA-Werte im Tagesurin auf. Bei 18 der 22 Familienmitglieder, die auf Grund vermehrter PBG-Bildung als Träger der Stoffwechselstörung identifiziert wurden, lag die ALA-Ekretion im Normbereich (weniger als 6 mg/die). Der Mittelwert betrug 11,6 mg/die, die Streubreite 9,79 mg. Statistisch ließ sich mit einem r von 0,1853 kein signifikanter Zusammenhang zwischen der ausgeschiedenen ALA-Menge und der Aktivität der URO I-S nachweisen. Die Ergebnisse der ALA-Bestimmungen in Abhängigkeit zur URO I-S-Aktivität sind der Abbildung 7 zu entnehmen.

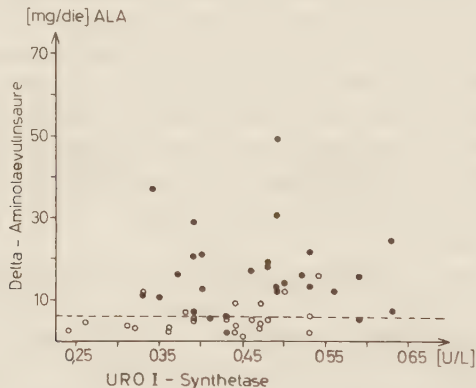


Abbildung 7: Punktekorrrelationsdiagramm für die URO I-S-Aktivität in Abhängigkeit von der täglichen ALA-Ausscheidung (N = 53)

- = klinisch manifeste AIP,
- = Patienten mit erhöhter PBG-Ekretion im Tagesurin

6.2.3 Blei-Analysen

Die bei 9 unserer Patienten durchgeführten Bleibestimmungen zum Ausschluß einer Bleiintoxikation erbrachten durchweg normale Befunde. Hinweise auf eine vermehrte Bleibelastung

(obere Normgrenze 35 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ Vollblut) lagen nicht vor.

6.2.4 URO I-S-Aktivitätsmessungen bei Patienten mit porphyrischer Stoffwechselstörung

Bei den 53 Patienten mit einer durch die erhöhte PBG-Ausscheidung nachgewiesenen porphyrischen Stoffwechselstörung erfolgten Messungen der URO I-S-Aktivität im Vollblut. Die Enzymaktivität lag zwischen 0,24 und 0,63 U/l. Der Median betrug 0,43 U/l.

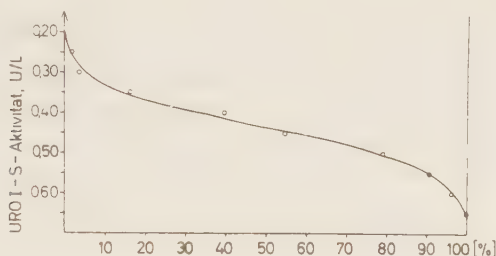


Abbildung 8: Ermittlung des unteren Grenzwertes mit Hilfe der Perzentilen-Verteilung. Das 0,995-Quantil entspricht einem URO I-S-Wert von 0,65 U/l. Die URO I-S-Aktivitätswerte von 53 Patienten mit einer porphyrischen Stoffwechselstörung standen zur Verfügung.

Für den Einsatz der URO I-S-Aktivitätsbestimmung zu diagnostischen Zwecken war es notwendig, einen Bereich festzulegen, der alle Träger des genetischen Defektes umfaßt. Mit Hilfe der Perzentil-Technik wurde für die 0,995 Quantile ein Wert von 0,65 U/l errechnet. Oberhalb dieser Enzymaktivität ist nicht mehr von dem Vorliegen einer porphyrischen Stoffwechselstörung auszugehen, wie sie bei Familien mit AIP besteht (Abbildung 8).

Prüfungen zur intraindividuellen Schwankungsbreite der URO I-S-Aktivität erfolgten bei 4 Patientinnen mit bekannter AIP. In einem Zeitraum von 12 bis 17 Monaten wurden jeweils vier Enzymbestimmungen durchgeführt. Die Variationskoeffizienten schwankten zwischen 7,5 % und 10,9 %. Bei 2 AIP-Patientinnen wurden URO I-S-Aktivitäts-Bestimmungen jeweils an vier aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt, wobei die Blutentnahme etwa zum gleichen Zeitpunkt erfolgte. Die Variationskoeffizienten betrugen $\pm 8,7$ % bzw. $\pm 11,1$ %.

Stellt man nun die Meßergebnisse der URO I-S-Aktivität der Patienten mit einer porphyrischen Stoffwechselstörung den URO I-S-Werten des Vergleichskollektives gegenüber, so zeigt sich, daß 85 % der Werte der Vergleichspersonen oberhalb einer Aktivität von 0,65 U/l (Grenzwert) liegen.

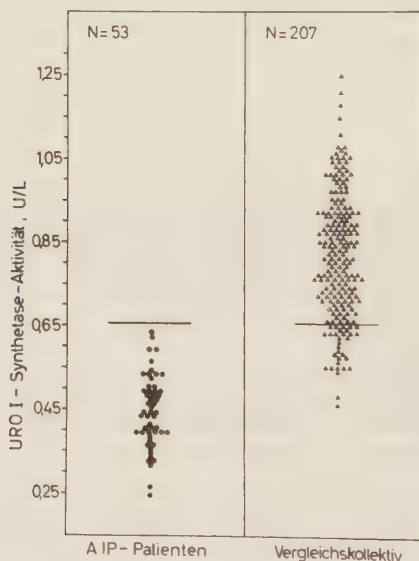


Abbildung 2: Vergleich der Ergebnisse der URO I-S-Aktivitäts-Messung beim Normalkollektiv und bei Patienten mit AIP. Der untere Grenzwert der URO I-S-Aktivität beträgt 0,65 U/l.

Der Median der URO I-S-Messungen bei Vergleichspersonen ist mit 0,82 U/l fast doppelt so groß wie der der Porphyriker mit 0,43 U/l (Abbildung 9).

Bei Untersuchungen an größeren Kollektiven ergibt sich also keineswegs eine klare Abgrenzung zwischen den URO I-S-Werten von Porphyrikern und den Angehörigen des Vergleichskollektives. Ebenso wie bei den Ergebnissen von SASSA und Mitarb. (1974) wird deutlich, daß sowohl unter den Porphyrie-Patienten wie auch innerhalb des Vergleichskollektives eine erhebliche Schwankungsbreite der URO I-S-Aktivität auftritt. Dadurch kommt es zu Überschneidungen der Werte beider Gruppen. Legt man die zweifache Standardabweichung für die Berechnung der unteren Normgrenze des Vergleichskollektives zu Grunde, so ergibt sich ein Wert von 0,52 U/l (Mittelwert 0,82 U/l), welcher unterhalb des errechneten Grenzwertes von 0,65 U/l liegt. Aus der Abbildung 9 ist zu entnehmen, daß etwa 15 % der Normalpersonen als falsch-positiv einzustufen sind.

Zusätzlich wurden bei 208 Familienmitgliedern aus 22 Porphyriker-Familien, bei denen sich im Tagesharn eine normale Ausscheidung von ALA und PBG ergeben hatte, Enzymbestimmungen der URO I-S durchgeführt. Die Abbildung 10 zeigt einen Vergleich der URO I-S-Aktivitätsmessungen bei 45 Patienten mit einer porphyrischen Stoffwechselstörung aus 22 Porphyriker-Familien und 208 ihrer Familienangehörigen. Dabei wird deutlich, daß eine wesentlich größere Anzahl Meßwerte in dem Bereich unterhalb des Grenzwertes von 0,65 U/l liegt. Diese Personen sind als Träger des genetischen Defektes anzusehen. Mit den bisher üblichen Testverfahren konnten sie nicht als Anlageträger identifiziert werden, da bei ihnen keine erhöhte Ausscheidung von Hämpräkursoren im Urin vorliegt.

Beim statistischen Vergleich mit dem U-Test wurde überprüft, ob die Differenzen zwischen den beiden Stichproben, nämlich dem Vergleichskollektiv und den AIP-Patienten mit ihren Familienangehörigen, signifikant waren. Es errechnete sich ein Z-Wert von 9,29. Der Unterschied zwischen dem Vergleichskol-

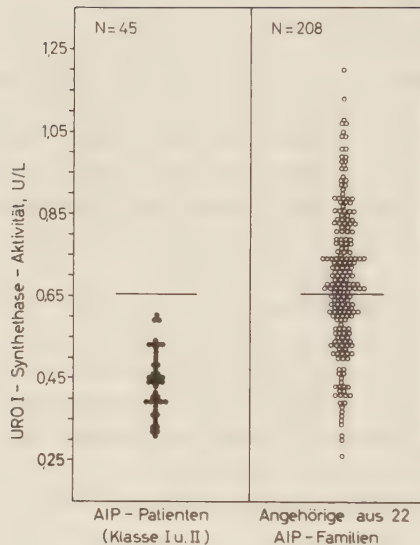


Abbildung 10: Vergleich der Ergebnisse der URO I-S-Aktivitätsmessung bei 45 Patienten mit AIP und 208 Mitgliedern aus 22 Porphyriker-Familien.

lektiv und den untersuchten Porphyriker-Familien ist also mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ hochsignifikant.

Durch die zusätzliche URO I-S-Bestimmung läßt sich innerhalb der Porphyriker-Familien eine Einteilung in verschiedene Klassen vornehmen. (Tabelle 4). Die Klasse I kennzeichnet Patienten mit klinisch manifester AIP, bei denen erniedrigte URO I-S-Aktivitäten im Vollblut und eine erhöhte Exkretion von ALA und PBG im Tagesurin vorliegen. Die Angehörigen der Klasse II weisen ähnliche biochemische Ausscheidungsmuster im Urin auf. Die PBG-Ausscheidung ist stets erhöht,

	Klasse	Biochemische Befunde		
		in d.Erythrozyten	im Urin	
		URO I-S (U/l)	ALA(mg/d)	PBG(mg/d)
Klinisch manifeste AIP	I	↓ < 0,65	↑	↑
AIP ohne klinische Symptomatik	II	↓ < 0,65	(↑↑)	↑
Latente Träger des genetischen Defektes	III	↓ < 0,65	normal	normal
Kein Hinweis f.das Vorliegen einer Porphyrin-Stoffwechselstörung	IV	> 0,65	normal	normal

Tabelle 4: Einteilung der AIP-Patienten und ihrer Angehörigen in 4 Klassen auf klinischer und biochemischer Basis (mod.nach DRUSCHKY, SCHALLER, Kammerer 1975)

die ALA-Exkretion liegt jedoch meist noch im Normbereich. Die URO I-S-Aktivität ist erniedrigt, die klinische Symptomatik der AIP fehlt. In der Klasse III werden Mitglieder von Porphyriker-Familien eingestuft, deren URO I-S-Aktivität unterhalb des Grenzwertes von 0,65 U/l liegt. Diese Personen sind ebenfalls als Träger des genetischen Defektes anzusehen, ohne jedoch weitere Hinweise für das Vorliegen einer AIP zu bieten. In Klasse IV werden die Familienangehörigen eingegliedert, bei denen sich keinerlei Befunde für das Vorliegen einer porphyrischen Stoffwechselstörung ergeben.

6.3 Familienstammbäume

Bei der Aufstellung der Stammbäume jener Familien, bei denen mehrere Mitglieder in die biochemischen Untersuchungen einbezogen werden konnten, erfolgte bereits eine Einteilung der Familienangehörigen in vier Klassen. Die Zugehörigkeit zu den einzelnen Klassen wird durch folgende Symbole zum Ausdruck gebracht:

●	■	AIP (Klasse I)
◐	◑	AIP (Klasse II)
◌	◌	latente Porphyrie (Klasse III)
○	□	unauffällig (Klasse IV)
○	□	nicht untersucht (○ ♀; □ ♂)

Die einzelnen AIP-Patienten sind mit Nummern versehen. Die erste Zahl bezieht sich auf die im Anhang enthaltenen anamnestischen und klinischen Daten des jeweiligen Patienten. Die in Klammern stehenden Zahlen bezeichnen die Zugehörigkeit zu der jeweiligen Familie, die Generation innerhalb der Familie und die Position innerhalb der einzelnen Generationen, so daß dadurch eine genaue Zuordnung der einzelnen Familienmitglieder möglich ist.

Fam. 1 (B.)

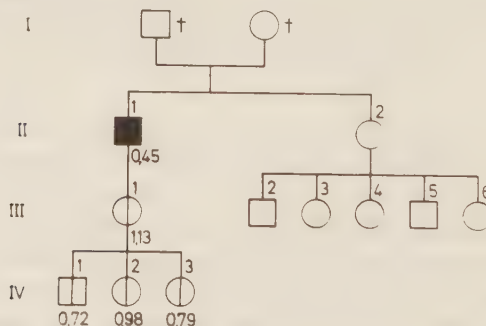


Abbildung 11:

Die Familie 1 umfaßt 11 Mitglieder, 5 von ihnen konnten in die Untersuchungen einbezogen werden. Patient Nr. 1 (1,II/1) schied im Tagesharn bei der Erstuntersuchung 0,85 mg ALA und 8,6 mg PBG aus. Die Enzymaktivität der URO I-S war mit 0,45 U/l erniedrigt (Klasse I). Die Tochter (1,III/1) und ihre drei Kinder (1,IV/1; 1,IV/2; 1,IV/3) weisen normale URO I-S-Aktivitätä-

ten auf. Eine Schwester (1,II/2) des Patienten lebt mit ihrer Familie in Amerika und wurde daher nicht untersucht.

Fam 2 (Sch 1)

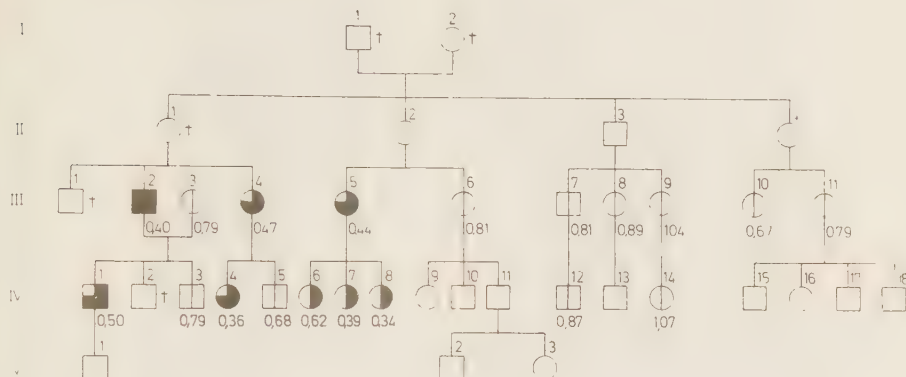


Abbildung 12:

19 der 33 Mitglieder von Familie 2 wurden untersucht. Bei dem AIP-Patienten Nr. 8 (2,III/2) lagen eine erhöhte ALA-(12,5 mg) und PBG-Exkretion (53 mg) im Tagesharn vor. Bei weiteren 4 Angehörigen (Patient Nr. 22: 2,III/4; Patient Nr. 23: 2,IV/1; Patient Nr. 24: 2,IV/4; 2,III/5) fand sich eine erhöhte PBG-ausscheidung, die URO I-S-Aktivitäten sind erniedrigt (Klasse II). Bei drei anderen Familienangehörigen (2,IV/6; 2,IV/7; 2,IV/8) liegt lediglich eine erniedrigte URO I-S-Aktivität vor (Klasse III). Neun Familienmitglieder waren auf Grund ihrer URO I-S-Werte der Klasse IV zuzuordnen.

Fam 3 (B)

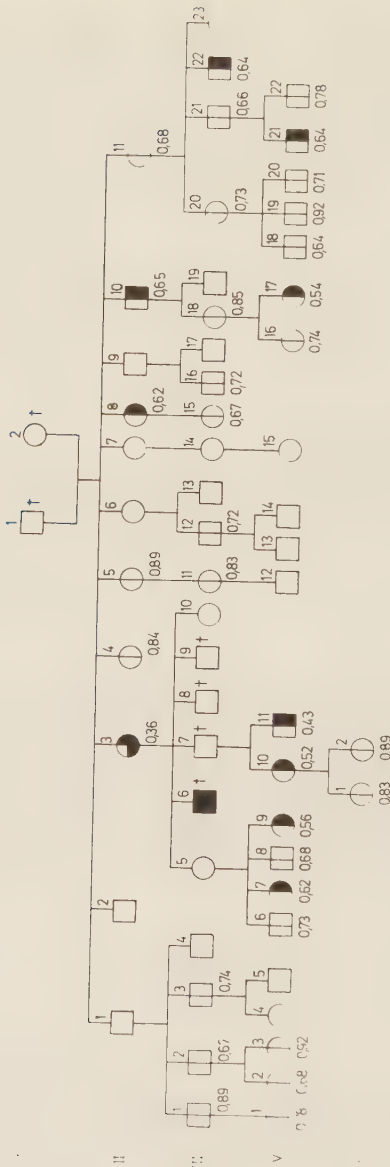


Abbildung 13:

Die Familie 3 besteht aus 54 Mitgliedern. 35 Angehörige aus vier Generationen wurden untersucht. Der Patient 19 (3,III/6) war 1966 in unserer Klinik verstorben. Seine Mutter (3,II/3) wies erhöhte PBG-Werte im Tagesurin auf, die URO I-S-Aktivität ist mit 0,36 U/l erniedrigt (Klasse II). Die Enzymbestimmungen der URO I-S bei weiteren Angehörigen (3,II/8; 3,II/10; 3,III/22; 3,IV/7; 3,IV/9; 3,IV/10; 3,IV/11; 3,IV/21) ergaben verminderte Aktivitäten. Die Werte liegen jedoch teilweise sehr nahe am Grenzwert oder sind mit diesem identisch, so daß eine sichere Zuordnung dieser Personen als Anlageträger zweifelhaft ist.

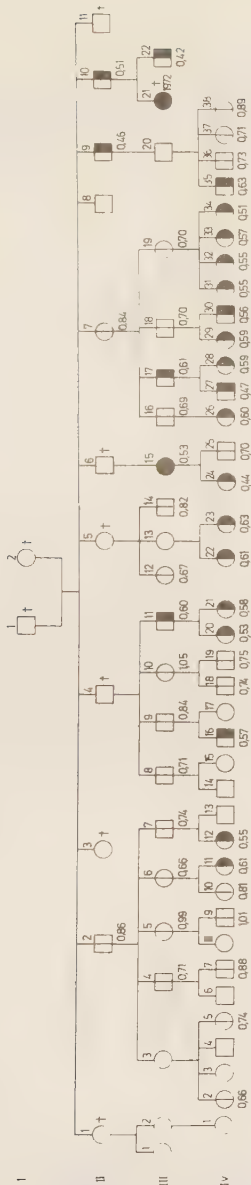


Abbildung 14:

Die Familie 4 besteht aus 64 Mitgliedern in drei Generationen. 49 Angehörige konnten in die Untersuchung einbezogen werden. Die Patientin Nr. 20 (4,III/21) war 1972 in unserer Klinik nach dem Auftreten einer Porphyr- δ -Polynuropathie verstorben. Bei ihrem Vater (4,I/10) und ihrem Bruder (4,III/22) lagen erniedrigte URO I-S-Werte vor (Klasse III). Eine Kusine (4,III/5) war ebenfalls an einer AIP erkrankt (ALA 13,3 mg/die, PBG 21,3 mg/die, URO I-S 0,53 U/l), bei ihrer Tochter (4,IV/24) ist eine verminderte URO I-S-Aktivität nachweisbar (0,44 U/l). 20 weitere Angehörige aus dieser Familie zeigen eine herabgesetzte URO I-S-Aktivität, wobei die Werte zwischen 0,47 und 0,63 U/l liegen. Bei der Betrachtung des Stammbaums ergibt sich jedoch, daß 10 Nachkommen des Familienmitgliedes 4,II/7, welches mit 0,84 U/l einen normalen Wert aufweist und deshalb als Überträger des genetischen Defektes nicht in Betracht kommt, URO I-S-Aktivitäten aufweisen, die unterhalb des Grenzwertes liegen. Falls hierbei nicht der Ehepartner des Familienmitgliedes 4,II/7, der nicht in die Untersuchung einbezogen wurde, Träger des genetischen Defektes ist, sind diese Familienmitglieder zu denjenigen Normalpersonen zu rechnen, deren URO I-S-Aktivität unterhalb des Grenzwertes liegt. Ähnliche Befunde sind bei drei weiteren Mitgliedern dieser Familie (4,IV/11; 4,IV/12; 4,IV/16) nachweisbar.

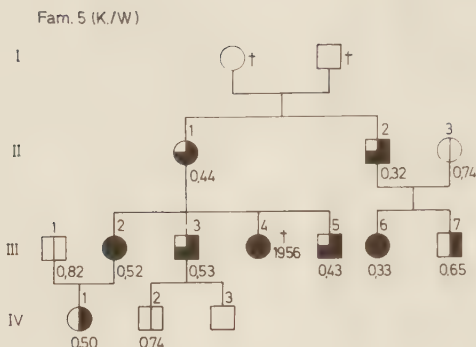


Abbildung 15:

Die Familie 5 umfaßt 10 Mitglieder aus drei Generationen, die mit Ausnahme eines Kleinkindes (5,IV/3) alle untersucht wurden. Patientin 18 (5,III/2) und Patientin 35 (5,III/6) wiesen deutlich erhöhte ALA- (16,3 mg bzw. 11,4 mg) und PBG-Werte (35,8 mg bzw. 22,1 mg) im Tagesharn auf. Ein weiteres Familienmitglied (5,III/4) war bereits 1956 nach einer Porphyrie-Polyneuropathie verstorben. 4 Familienmitglieder (5,II/1; 5,III/3; 5,III/5; 5,II/2) waren im Hinblick auf ihre erhöhte PBG-Ausscheidung im Tagesharn der Klasse II zuzuordnen. Zwei weitere Familienangehörige (5,IV/1; 5,III/7) sind auf Grund erniedrigten URO I-S-Aktivitäten als Anlageträger einzustufen (Klasse III).

Fam 6 (St./W)

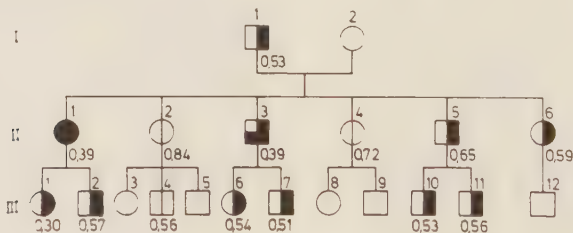
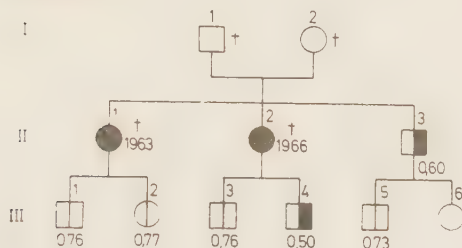


Abbildung 16:

Die Familie 6 besteht aus 20 Mitgliedern aus drei Generationen. Die Patientin Nr. 13 (6,II/1) wies mit 167 mg eine sehr hohe PBG-Ausscheidung im Urin auf. Einer ihrer Brüder (6,II/3) war anhand der Ausscheidungsmuster im Urin (PBG 6,5 mg) der Klasse II zuzuordnen. Der Vater von Patientin Nr. 13 (6,I/1),

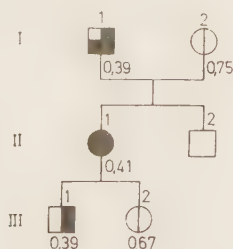
zwei weitere Geschwister (6,II/5; 6,II/6), die beiden Kinder (6,III/1; 6,III/2) und vier Nichten (6,III/6) bzw. Neffen (6,III/7; 6,III/10; 6,III/11) zeigen erniedrigte URO I-S-Aktivitäten bei normalem Urinbefund (Klasse III). Zu 6,III/4 siehe S. 72.

Fam 7 (E/H)

Abbildung 17:

Die Familie 7 besteht noch aus sieben Mitgliedern aus zwei Generationen. Die Patientinnen Nr. 26 (7,II/1) und 27 (7,II/2) verstarben 1963 bzw. 1966 nach einem akuten Schub an einer Porphyrrie-Polyneuropathie. Der Bruder (7,II/3) ist ebenso wie eines der fünf untersuchten Kinder aus der 3. Generation auf Grund der URO I-S-Aktivitätsminderung als Anlageträger (Klasse III) einzustufen. Ein Kleinkind (7,III/6) wurde nicht untersucht.

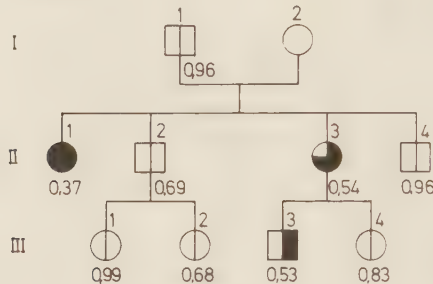
Fam 8 (H)

Abbildung 18:

Die Familie 8 umfaßt sechs Mitglieder in drei Generationen. Die Patientin Nr. 28 (8,II/1) schied im Tagesurin 5,6 mg ALA und

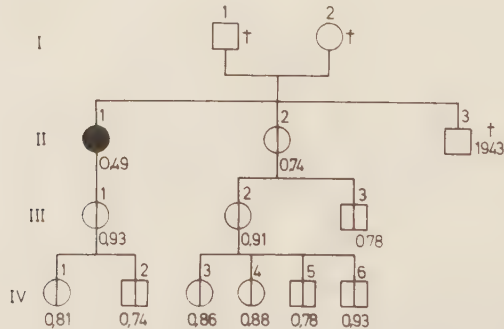
63,5 mg PBG aus. Die URO I-S-Aktivität beträgt 0,41 U/l. Der Vater (8,I/1) zeigt im Urin ebenfalls eine vermehrte PBG-Exkretion (4,4 mg), die URO I-S-Aktivität ist erniedrigt (Klasse II). Ein Sohn (8,III/1) ist Anlageträger (Klasse III), die Tochter (8,III/2) weist den genetischen Defekt nicht auf.

Fam. 9 (K.)

Abbildung 19:

Neun der zehn Mitglieder aus drei Generationen von Familie 9 konnten in die Untersuchung einbezogen werden. Patientin Nr. 17 (9,II/1) schied 16,4 mg ALA und 60,8 mg PBG im Tagesharn aus. Ihre Schwester (9,II/3) bot ein ähnliches Ausscheidungsmuster (ALA 16,1 mg, PBG 41,6 mg), ohne bisher klinische Symptome gezeigt zu haben (Klasse II). Der Sohn dieser Schwester (9,III/3) ist der Klasse III zuzuordnen. Die URO I-S-Aktivitäten der übrigen sechs Familienangehörigen lagen oberhalb des Grenzwertes.

Fam.10 (B.)

Abbildung 20:

Alle 11 Mitglieder der Familie 10 aus drei Generationen wurden

untersucht. Bei Patientin Nr. 3 (10,II/1) bestand eine deutlich erhöhte Exkretion von ALA (12,3 mg) und PBG (49,1 mg) im Tagesurin, die URO I-S-Aktivität ist erniedrigt. Bei allen 10 Angehörigen fanden sich normale URO I-S-Werte, die Ausscheidung der Hämpräkursoren ALA und PBG im Urin lag im Normbereich.

Fam.11 (D/Sch.)

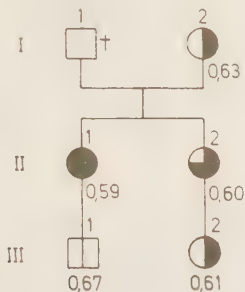


Abbildung 21:

Die Familie 11 wird von 5 Mitgliedern aus drei Generationen gebildet. Bei Patientin Nr. 34 (11,II/1) war die Ausscheidung von ALA und PBG im Tagesharn zunächst nicht erhöht. Während eines vorausgegangenen akuten Schubes und bei einer späteren Kontrolluntersuchung wurde jedoch eine vermehrte PBG-Exkretion nachgewiesen. Die Schwester (11,II/2) schied ebenfalls vermehrt PBG aus (Klasse II). Die Mutter (11,I/2) und die Nichte der Patientin Nr. 34 (11,III/2) wiesen erniedrigte URO I-S-Werte auf (Klasse III).

Fam 12 (F)

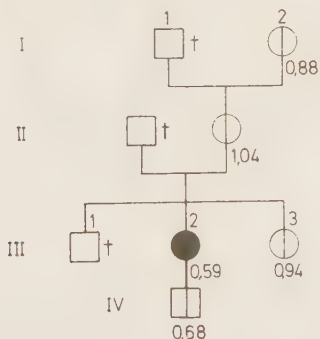
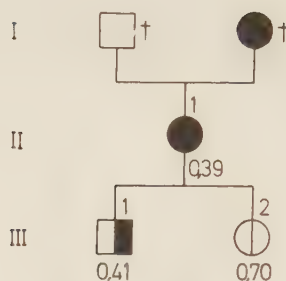


Abbildung 22:

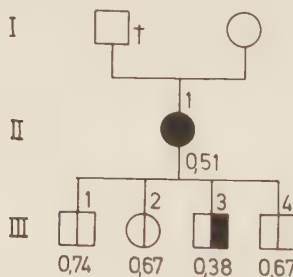
Alle 5 Mitglieder von Familie 12 aus vier Generationen wurden untersucht. Patientin Nr. 9 (12,III/2) schied im Tagesharn 15,4 mg ALA und 70,4 mg PBG aus, die URO I-S-Aktivität ist mit 0,59 U/l erniedrigt. Ihr Sohn wies mit 0,68 U/l einen normalen URO I-S-Wert auf. Da auch die URO I-S-Aktivität der Mutter der Patientin Nr. 9 mit 1,04 oberhalb des Grenzwertes liegt, ist anzunehmen, daß der verstorbene Vater als Überträger des genetischen Defektes in Betracht kommt.

Fam. 13 (W.)

Abbildung 23:

Familie 13 besteht aus drei Mitgliedern. Patientin Nr.29 (13,II/1) zeigte eine Urinausscheidung von 7,05 mg ALA und 32,7 mg PBG, die URO I-S-Aktivität ist mit 0,39 U/l erniedrigt. Ihre Mutter war bereits 1948 unter der klinischen Symptomatik einer AIP verstorben. Der Sohn (13,III/1) ist als Anlageträger anzusehen (Klasse III). Bei der Tochter (13,III/2) liegt der genetische Defekt nicht vor (Klasse IV).

Fam. 14 (A.L.)

Abbildung 24:

Bei 5 der 6 Mitglieder von Familie 14 aus drei Generationen wurden biochemische Analysen durchgeführt. Patientin Nr.30 (14,II/1) wies eine erhöhte Ausscheidung von PBG (4,8 mg) im Tagesurin auf, die URO I-S-Aktivität ist mit 0,51 U/l erniedrigt. Ein Sohn (14,III/3) ist auf Grund der erniedrigten URO I-S-Aktivität (0,38 U/l) als Anlageträger einzustufen. Die anderen drei Kinder (14,III/1; 14,III/2; 14,III/4) zeigen normale URO I-S-Werte.

Fam. 15 (W.)

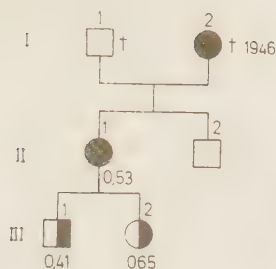


Abbildung 25:

Familie 15 besteht noch aus vier Mitgliedern in zwei Generationen. Patientin Nr. 31 (15,II/1) schied 21,5 mg ALA und 91,6 mg PBG im Tagesharn aus, ihre URO I-S-Aktivität beträgt 0,53 U/l. Die Mutter (15,I/2) war 1946 unter dem klinischen Bild eines akuten porphyrischen Schubes verstorben. Beide Kinder (15,III/1; 15,III/2) sind als Anlageträger einzustufen. Allerdings entspricht die Enzymaktivität der Tochter mit 0,65 U/l genau dem Grenzwert, so daß eine sichere Zuordnung in diesem Falle nicht gegeben ist.

Fam. 16 (P/L.)

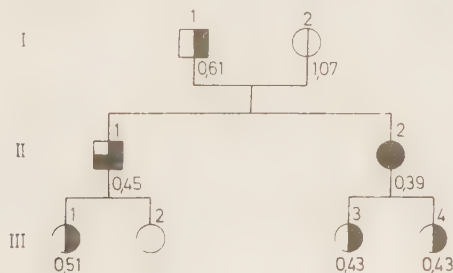
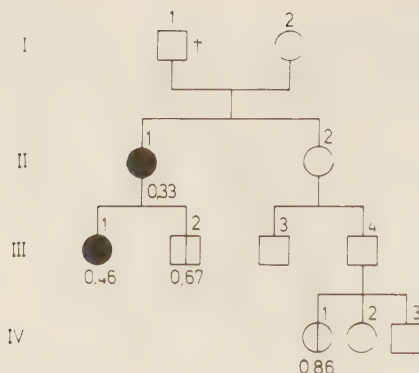


Abbildung 26:

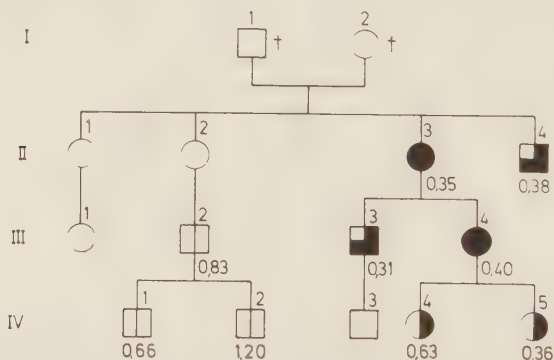
Bei Familie 16 konnten 7 von 8 Mitgliedern aus drei Generationen in die Untersuchungen einbezogen werden. Patientin Nr. 14 (16,II/2) schied 20,6 mg ALA und 56,3 mg PBG im Tagesurin aus, die URO I-S-Aktivität beträgt 0,39 U/l. Bei beiden Kindern (16,III/3; 16,III/4), dem Vater (16,I/1) und der Nichte (16,III/1) liegen erniedrigte URO I-S-Aktivitäten vor (Klasse III). Der Bruder der Patientin Nr. 21 (16,II/1) zeigt eine erniedrigte URO I-S-Aktivität und schied im Urin vermehrt PBG (9,2 mg/die) aus (Klasse II).

Fam 17 (P/N.)

Abbildung 27:

Von den 10 Mitgliedern der Familie 17 aus vier Generationen konnten nur vier in die Untersuchung einbezogen werden. Die Patientin Nr. 6 (17,III/1) zeigte eine pathologische Ausscheidung von ALA (12 mg) und PBG (9,9 mg) im Tagesurin. Die URO I-S-Aktivität beträgt 0,56 U/l. Bei ihrer Mutter, der Patientin Nr. 16 (17,II/1) waren bereits klinische Zeichen der AIP aufgetreten. Sie schied zum Untersuchungszeitpunkt 6,2 mg ALA und 21,5 mg PBG aus, die URO I-S-Aktivität ist mit 0,42 U/l erniedrigt (Klasse I). Zwei weitere Familienangehörige (17,III/2; 17,IV/1) hatten normale URO I-S-Werte (Klasse IV).

Fam 18 (S/W)

Abbildung 28:

Die Familie 18 besteht aus 13 Angehörigen aus drei Generationen, 9 von ihnen nahmen an der Untersuchung teil. Bei Patientin Nr. 11 (18,III/4) liegt mit 0,40 eine vermindert URO I-S-Aktivität vor, die Exkretion von ALA (21,2 mg) und PBG (53,5 mg) war erhöht. Bei der Mutter (18,II/3) waren ebenfalls bereits klinische Symptome einer AIP aufgetreten, sie schied 10,4 mg ALA und 14,6 mg PBG im Tagesurin aus. Die URO I-S-Aktivität war mit 0,35 U/l herabgesetzt (Klasse I). 2 weitere Familienmitglieder (18,II/4: ALA 7 mg, PBG 15,7 mg, URO I-S 0,38 U/l; 18,III/3: PBG 4,3 mg, URO I-S

0,39 U/1) waren der Klasse II zuzuordnen. Die beiden Kinder von Patientin Nr. 11 (18,IV/4; 18,IV/5) sind Anlageträger (Klasse III).

Fam. 19 (H.)

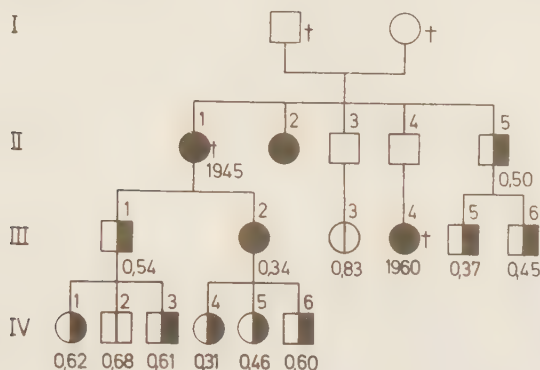


Abbildung 29:

Bei Familie 19 konnten von 15 Familienmitgliedern 12 Angehörige aus drei Generationen in die Untersuchung einbezogen werden. Patientin Nr. 33 (19,III/2) schied vermehrt ALA (37,3 mg) und PBG (94,4 mg) im Tagesurin aus, die URO I-S ist erniedrigt (0,34 U/1). Ihre Mutter (19,II/1) war 1945 unter der Symptomatik eines akuten porphyrischen Schubes verstorben. Eine Tante (19,II/2) leidet an dieser Erkrankung, war jedoch nicht erreichbar. Ein weiteres Familienmitglied (19,III/4) sei 1960 an einer AIP verstorben. 9 der 11 Angehörigen weisen erniedrigte URO I-S-Aktivitäten auf und sind als Anlageträger anzusehen (Klasse III). Lediglich bei 2 Mitgliedern dieser Familie (19,III/3; 19,IV/2) liegen die Enzymaktivitäten oberhalb des Grenzwertes (Klasse IV).

Fam.20 (K.)

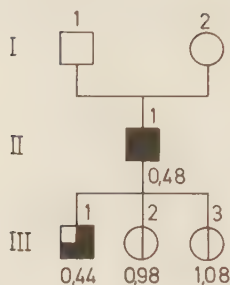


Abbildung 30:

Familie 20 umfaßt 6 Mitglieder, bei 4 von ihnen wurden Untersuchungen durchgeführt. Patient Nr. 32 (20,II/1) zeigte mit 19,4 mg ALA und 54,8 mg PBG im Tagesharn eine deutlich erhöhte Exkretion dieser Substanzen. Die URO I-S-Aktivität ist erniedrigt (0,48 U/l). Ein Sohn (20,III/1) schied vermehrt Hämpräkursoren aus (ALA 9,2 mg, PBG 10,8 mg), die URO I-S-Aktivität ist mit 0,44 U/l erniedrigt (Klasse II). Die URO I-S-Werte der beiden Töchter (20,III/2; 20,III/3) liegen oberhalb des Grenzwertes von 0,65 U/l (Klasse IV).

Fam. 21 (A.)

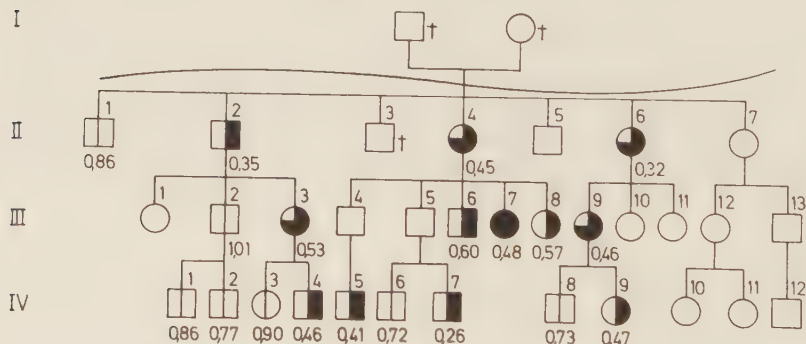


Abbildung 31:

Die Familie 21 umfaßt 31 Angehörige aus drei Generationen. Von 20 der Familienmitglieder wurden Blut- und Urinanalysen durchgeführt. Bei Patientin Nr. 4 (21,III/7) liegen erhöhte ALA- (18,3 mg) und PBG- (54,3 mg) Werte im 24-Stunden-Urin vor. Die URO I-S-Aktivität ist mit 0,48 U/l erniedrigt (Klasse I). Vier weitere Familienmitglieder (21,II/4; 21,II/6; 21,III/3; 21,III/9) waren auf

Grund ihrer herabgesetzten URO I-S-Aktivitäten und ihrer vermehrten PBG-Exkretion im Tagesharn der Klasse II zuzuordnen. Bei 7 Angehörigen (21,II/2; 21,III/6; 21,III/8; 21,IV/4; 21,IV/5; 21,IV/7; 21,IV/9) ist die URO I-S-Aktivität niedrig, ohne daß vermehrt Hämpräkursoren im Urin ausgeschieden werden (Klasse III). Bei 8 Personen lagen die URO I-S-Aktivitäten oberhalb des Grenzwertes.

Fam. 22 (R.)

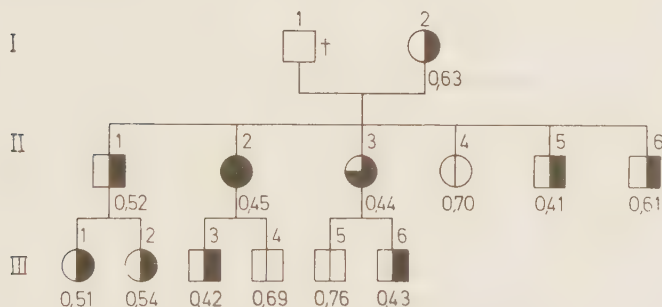


Abbildung 32:

Die Familie 22 besteht aus 13 Mitgliedern aus drei Generationen. Patientin Nr. 15 (22,II/2) schied im Tagesharn 7,2 mg ALA und 31,6mg PBG aus, die URO I-S-Aktivität war mit 0,45 U/l erniedrigt. Eine Schwester (22,II/3) ließ sich wegen der Ausscheidungsmuster im Urin (PBG 6,2 mg/die) der Klasse II zuordnen. Die Mutter der Patientin (22,I/2), drei Brüder (22,II/1; 22,II/5; 22,II/6), einer der beiden Söhne (22,III/3), zwei Nichten (22,III/1; 22,III/2) und ein Nefte (22,III/6) weisen erniedrigte URO I-S-Aktivitäten ohne pathologischen Urinbefund auf und sind daher als latente Träger der Stoffwechselstörung anzusehen (Klasse III).

6.4 Ergebnisse der klinischen Untersuchungen

Neuropsychiatrische Untersuchungen erfolgten bei 15 weiblichen und 3 männlichen Patienten mit klinisch und biochemisch nachgewiesener AIP (Klasse I). Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug 41 Jahre, die jüngste war 28 Jahre, die älteste 61 Jahre alt. Das Alter der drei männlichen Kranken lag zwischen 46 und 56 Jahren. Außerdem wurden 5 Patienten - 3 Frauen und 2 Männer - mit einer porphyrischen Stoffwechselstörung der Klasse II in die Untersuchungen einbezogen. Zusätzlich standen Krankenblattunterlagen von 7 weiteren AIP-Patienten - 2 von ihnen waren im akuten Schub verstorben - aus anderen Kliniken zur Auswertung zur Verfügung.

Über das Manifestationsalter gibt die Tabelle 5 Aufschluß. Bei 23 der 27 Patienten mit einer klinisch manifesten AIP trat der erste Schub im 3. bzw. 4. Lebensjahrzehnt auf. 3 Patientinnen erkrankten bereits im Alter von 19 Jahren, lediglich bei einer Patientin erfolgte die klinische Manifestation der AIP jenseits des 40. Lebensjahres.

Tabelle 5: Alters- und Geschlechtsverteilung beim erstmaligen Auftreten eines akuten Schubes der AIP (N = 27)

Alter	Geschlecht		Gesamt
	männl.	weibl.	
10 - 19		3	3
20 - 29	2	5	7
30 - 39	2	14	16
40 - 49	1		1
50 - 59			
60 - 69			

Die Anzahl der akuten Krisen variierte bei den einzelnen Patienten erheblich. 10 der Kranken hatten nur jeweils einen akuten Schub erlitten. Je 5 Patienten erkrankten zwei- bzw. dreimal an einer porphyrischen Krise. Bei 3 Kranken waren mehr als 10 Schübe aufgetreten, wobei eine Patientin bereits 20mal wegen einer akuten Krise stationär behandelt werden mußte. Zum Zeitpunkt der Untersuchung in unserer Klinik befanden sich alle Patienten in der Kompensationsphase.

Zur Beurteilung der klinischen Ausgestaltung der porphyrischen Krise wurden anhand von Patientenangaben und Krankenblattunterlagen 79 akute Schübe von 27 Kranken ausgewertet. 71 der 79 Schübe waren durch vegetative Krisen mit vorwiegend abdomineller Schmerzsymptomatik, meist verbunden mit Übelkeit, Erbrechen und Obstipation gekennzeichnet. 25 akute Attacken gingen ausschließlich mit einer vegetativen Symptomatik einher. Bei 24 porphyrischen Krisen traten zusätzlich noch reversible Funktionspsychosen auf. In 18 Fällen lag das Vollbild der Erbslöhnschen Trias mit abdomineller Schmerzsymptomatik, Funktionspsychosen und einer Polyneuropathie vor. Bei 3 weiteren Schüben war es außerdem noch zu generalisierten Krampfanfällen gekommen, bei 2 akuten Schüben traten abdominelle Symptome, Funktionspsychosen und Anfälle auf, ohne daß es zur Ausbildung einer Polyneuropathie kam. In 5 Fällen folgte auf die abdominelle Symptomatik eine Polyneuropathie, wobei jedoch keine psychischen Störungen vorlagen. Jeweils ein akuter Schub war ausschließlich durch psychische Störungen bzw. das Auftreten einer Polyneuropathie charakterisiert, ohne daß Schmerzen angegeben wurden. Bei 4 der Fälle war es rezidivierend zum Auftreten einer Porphyrie-Polyneuropathie gekommen.

Auf die Vielzahl von Fehldiagnosen wurde bereits hingewiesen. Die Symptomatik des akuten Schubes gab am häufigsten zu Verwechslungen mit einer Pankreatitis, einer Appendizitis, einer Urolithiasis, einer Cholezystitis oder einer Hyperthyreose Anlaß. In 5 Fällen wurde von seiten der Chirurgen das Vorliegen

eines "Subileus" angenommen und eine Probelaaparotomie durchgeführt. 2 dieser Kranken starben an den Folgen einer postoperativ aufgetretenen Polyneuropathie. 2 weitere Patienten verstarben im akuten Schub nach Auftreten einer Polyneuropathie, ohne daß operative Eingriffe vorausgegangen waren.

Hinweise über die auslösenden Faktoren einer porphyrischen Krise ließen sich bei 32 der 79 ausgewerteten akuten Schübe weder auf Grund der Angaben der Patienten noch der Krankenblattunterlagen erhalten. 7 akuten Schüben waren fieberhafte Infekte, insbesondere Tonsillitiden, vorausgegangen. Bei 4 Patienten traten porphyrische Krisen im Anschluß an operative Eingriffe auf. 3 Frauen hatten jeweils nach einer Geburt einen akuten Schub bekommen. Bei einer Patientin war eine Episiotomie in einer Evipan^(R)-Narkose versorgt worden, eine andere Patientin wurde medikamentös abgestellt.

4 der Kranken gaben als auslösende Ursache von akuten Krisen psychische Belastungen an. Die Patientin Nr. 12 führte die überwiegende Mehrheit der bisher bei ihr aufgetretenen 20 Attacken auf seelische Belastungen zurück.

Bei 2 Schüben wurde ursächlich Alkoholgenuß angegeben.

13 der akuten Attacken wurden durch die Einnahme von Schmerzmitteln verursacht. In 5 Fällen konnten die jeweiligen Präparate nicht mehr angegeben werden. Bei 8 Schüben handelte es sich um pyrazolonhaltige Schmerzmittel (z.B. Thomapyrin^(R), Gelonida^(R), Novalgin^(R)) oder Kombinationspräparate mit Barbitursäure (z.B. Optalidon^(R), Spasmo-Cibalgine^(R)). Von der Gruppe der Antibiotika und Chemotherapeutika kamen in 3 Fällen Sulfoamide als auslösende Ursache in Betracht. Vor einem Schub wurde Chloramphenicol, allerdings zusammen mit einem pyrazolonhaltigen Schmerzmittel, verabreicht. Eine Patientin hatte längere Zeit Comital^(R)-L eingenommen, in einem anderen Fall wurde vor Auftreten eines akuten Schubes Venostasin^(R) verabreicht. Bei 2 Patientinnen wurde ein akuter Schub durch orale Ovulationshemmer (Ovulen^(R)) ausgelöst. Ein anderer Patient bekam während seiner Tätigkeit als Chemiewerker, bei der eine Expo-

sition gegenüber Nitro-Verbindungen bestand, 2 akute Schübe. Nach Wechsel des Arbeitsplatzes blieb er symptomfrei.

Die neurologische Untersuchung ergab bei 7 der 10 Patienten, die bereits an einer Porphyrie-Polyneuropathie erkrankt waren, noch das Vorliegen motorischer Ausfallserscheinungen wechselnden Ausmaßes. In 3 Fällen war die Polyneuropathie folgenlos abgeklungen. Bei einem Patienten lag neben der AIP zusätzlich eine Encephalomyelitis disseminata vor. Er bot das Bild einer deutlichen Paraspastik mit gesteigerten Eigenreflexen und Parästhesien an den unteren Extremitäten. Bei den übrigen Patienten zeigten sich keine neurologischen Störungen.

Die psychiatrische Untersuchung ergab bei der Patientin Nr. 4 eine epileptische Wesensänderung. Patientin Nr. 5 wies eine leichte depressive Verstimmung auf, die 61 Jahre alte Patientin Nr. 16 war umständlich, schwerfällig und leicht verlangsamt. In 2 weiteren Fällen wurde eine vermehrte Affektlabilität deutlich, 2 Patienten gaben eine verminderte Belastbarkeit an. Bei den übrigen Patienten fanden sich mit der üblichen Explorations-technik keine psychischen Auffälligkeiten.

6.5 Elektrophysiologische Untersuchungen

6.5.1 EEG-Ableitungen

EEG-Untersuchungen erfolgten bei 18 Patienten der Klasse I in der Kompensationsphase sowie bei 5 Patienten der Klasse II. Das Krankengut der Klasse I setzte sich aus 14 Frauen und 3 Männern, das der Klasse II aus 3 Frauen und 2 Männern zusammen. Das Alter der jüngsten Patientin betrug 19 Jahre, die älteste Patientin war 73 Jahre alt. Bei der visuellen Auswertung wurde eine Einteilung in Normalbefunde, abnorme, nicht sicher pathologische Befunde und pathologische Befunde vorgenommen. Nähere Einzelheiten sind aus der tabellarischen Zusammenstellung im Anhang zu entnehmen.

Normalbefunde boten 10 Patienten. 6 von ihnen waren der Klasse I, 4 der Klasse II zuzuordnen.

Abnorme, jedoch nicht sicher pathologische Befunde wiesen 10 Patienten aus der Klasse I auf. Bei 6 dieser Personen kamen eine abnorme Diskontinuität und ein Übergang in bilaterale Theta-Wellengruppen oder -folgen zur Darstellung. Eine Patientin dieser Gruppe zeigte eine diskontinuierliche Dysrhythmie mit steilen und langsamen Wellen. Das EEG eines anderen Kranken war spannungsarm und frequenzlabil, in einem Fall bestand eine Frequenzlabilität mit Vigilanzschwankungen. Eine weitere AIP-Patientin bot im EEG eine leichte intermittierende Verlangsamung (Grenzbefund zur leichten Allgemeinveränderung).

Eindeutig pathologische Befunde fanden sich bei 3 Patientinnen, 2 davon aus der Klasse I, eine aus der Klasse II, ohne daß klinisch Hinweise für das Vorliegen einer porphyrischen Krise oder einer Funktionspsychose bestanden. Bei Patientin Nr. 4 lag im EEG eine stark ausgeprägte Dysrhythmie mit generalisierten steilen Abläufen von Krampfpotentialcharakter vor. Die Patientin Nr. 9 wies im EEG eine leichte bis mittelschwere Allgemeinveränderung auf. Patientin Nr. 22 (Klasse II) hatte häufig über migräneartige Kopfschmerzen geklagt. Das EEG zeigte leichte bis mittelschwere Allgemeinveränderungen im Sinne einer Grundrhythmusverlangsamung sowie eine diffuse Dysrhythmie.

Unter der Hyperventilation kam es im allgemeinen zu einer Verstärkung der vorhandenen Auffälligkeiten. Die Photostimulation zeigte keine zusätzlichen Effekte.

Zwischen dem Ausmaß der EEG-Auffälligkeiten und der ALA-Ausscheidung im Tagesharn errechnete sich mit einem r von 0,46 ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$). Eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der EEG-Veränderungen und der PBG-Exkretion bestand nicht ($r = 0,37$).

6.5.2 Echoenzephalographische Untersuchungen

Echoenzephalogramme wurden bei 15 Patienten der Klasse I und bei 4 Patienten der Klasse II durchgeführt. Eine Verlagerung des Mittellinien-Echos war in keinem Fall nachweisbar. Bei 16 Patienten lag die Weite des 3.Ventrikels im Normbereich. Als Vergleich wurden die von SCHIEFER und KAZNER 1967 angegebenen Werte verwendet. 2 Patienten wiesen mit einer Ventrikelweite von 7 - 8 mm Grenzbefunde auf. Lediglich bei Patientin Nr. 4 ließ sich die Weite des 3.Ventrikels echoenzephalographisch nicht sicher bestimmen. Im Computer-Tomogramm kam ein erheblicher Hydrocephalus internus zur Darstellung.

6.5.3 Elektromyogramm und Nervenleitfunktion bei AIP-Patienten

In die Untersuchungen wurden 16 Frauen und 4 Männer einbezogen. 15 Patienten hatten bereits klinische Symptome einer AIP gezeigt und befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt in der Kompen-sationsphase. Bei Patientin Nr. 20 lag ein akuter Schub mit einer ausgeprägten Tetraparese vor. Sie verstarb wenige Tage nach der Durchführung der sehr lückenhaften Elektrodiagnostik. 4 Personen waren als Angehörige der Klasse II diagnostiziert worden. 10 Kranke der Klasse I hatten ein- oder mehrmals akute Schübe mit einer Polyneuropathie durchgemacht. 7 Patienten wiesen zum Untersuchungszeitpunkt noch klinisch faßbare motorische Ausfallserscheinungen wie Paresen, Atrophien und Reflexstörungen auf. Lediglich bei 3 der Kranken waren die Polyneuro-

pathien folgenlos abgeklungen. 6 Patienten aus der Klasse I hatten porphyrische Krisen mit nur abdominellen und teilweise psychotischen Störungen erlitten.

Die elektromyographischen Einzelbefunde sind unter der Kasuistik im Anhang angegeben.

Spontanaktivität im Form von Fibrillationspotentialen, positiven sharp waves oder Faszikulationen - zusammen manchmal als "Denervationspotentiale" bezeichnet - wurde in 4 Fällen nachgewiesen. Diese Patienten hatten alle in den letzten 1 bis 3 Jahren vor der Untersuchung schwere polyneuropathische Schübe erlitten und wiesen in den Muskeln mit Spontanaktivität auch klinisch noch ausgeprägte Lähmungen auf. In einigen Muskeln bestand eine vollständige Denervation mit fehlenden Aktionspotentialen beim Versuch einer Willkürinnervation. Stets handelte es sich um Muskeln der Peronealgruppe. Bei Paralyse der Zehenextensoren war die motorische Nervenleitgeschwindigkeit des N.peroneus nicht bestimmbar. Faszikulationspotentiale waren nur bei Patient Nr. 8 im M. quadriceps femoris festzustellen. Zugleich bestanden hier eine deutliche Verbreiterung und eine Amplitudenerhöhung der Aktionspotentiale im Sinne sogen. Gigantenpotentiale.

Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit wurde an den Nn.medianus ulnaris, peroneus und tibialis bestimmt und lag nur bei wenigen Patienten erheblich unterhalb der Norm. Die einzelnen Werte sind im Anhang aufgeführt.

Bei Patientin Nr. 13 bestand unabhängig von der porphyrischen Stoffwechselstörung eine Ulnarisparesis rechts, wobei sich eine deutliche Verminderung der NLG des rechten N.ulnaris nachweisen ließ. Die Patienten Nr. 16, 17 und 18 wiesen relativ niedrige und zum Teil erniedrigte NLG-Werte des N.tibialis sowie Patient Nr. 18 auch des N.peroneus auf, obwohl bei diesen Kranken in der Vorgeschichte keine polyneuritischen Schübe aufgetreten waren und klinisch-neurologisch keine Störungen vorlagen. Die Muskelsummenpotentiale waren bei ihnen unauffällig. In 2 von 4 Fällen der Klasse II wurde ebenfalls eine relativ niedrige motorische NLG des N.tibialis ohne

sonstige Normabweichungen bestimmt. Bei der Patientin Nr. 20, die als einzige zum Untersuchungszeitpunkt ein Tetraplegie-Syndrom bot, war die NLG des N.ulnaris auf 37,4 m/sec.herabgesetzt und die des N.peroneus nicht meßbar.

In Tabelle 6 sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der Nervenleitgeschwindigkeiten angegeben. Es wurde eine Einteilung in 3 Gruppen, nämlich in Patienten mit abgelaufener Polyneuropathie, Kranke mit akuten Schüben ohne Polyneuropathie und Patienten mit einer nur biochemisch nachweisbaren porphyrischen Stoffwechselstörung, vorgenommen.

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der motorischen Leitgeschwindigkeiten bei Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie

	N.medianus	N.ulnaris	N.peroneus	N.tibialis
Pat.mit Polyneuropathie	54,7 $\pm$ 7,4	53,0 $\pm$ 7,4	46,9 $\pm$ 6,1	41,8 $\pm$ 8,3
Pat.mit Porphyrieschüben ohne Neuropathie	61,7 $\pm$ 3,0	59,6 $\pm$ 5,7	50,3 $\pm$ 7,4	41,9 $\pm$ 3,4
Pat.mit klinisch latenter AIP (keine Schübe)	61,4 $\pm$ 1,9	62,1 $\pm$ 3,3	55,4 $\pm$ 5,3	47,5 $\pm$ 7,5

Mit dem Kruskal-Wallis-Test errechneten sich zwischen diesen 3 Gruppen für den N.medianus und den N.ulnaris keine signifikanten Unterschiede. Für den N.peroneus ließ sich mit einem Trend zur Signifikanz ein Unterschied feststellen. Eine signifikante Abweichung errechnete sich für den N.tibialis. Bei Patienten mit abgelaufener Polyneuropathie lagen die NLG-Werte niedriger als bei Kranken mit ausschließlich abdominellen Schüben und bei diesen wiederum niedriger als bei den klinisch latenten Fällen.

Die terminale Überleitungszeit (distale Latenz) war meist dann verlängert, wenn eine Herabsetzung der NLG vorlag. Bei erniedrigter NLG waren die Muskelsummenpotentiale in unterschiedlicher Ausprä-

gung in ihrer Amplitude reduziert, verbreitert und mehrphasisch deformiert. Dieser Befund wird als Ausdruck einer erhöhten Streubreite der Leitungsgeschwindigkeiten verschiedener Nervenfasern im stimulierten Nerven gewertet.

Die sensible Nervenleitgeschwindigkeit wurde nur bei 5 Patienten untersucht, 4 von ihnen waren bereits an einer Polyneuropathie erkrankt, bei einem Patienten waren vegetative Krisen aufgetreten. Hierbei zeigten sich unterschiedlich starke Veränderungen der sensiblen Nervenleitung beim Vorliegen neurologischer Reststörungen nach Abklingen einer Polyneuropathie. Bei normalem neurologischen Befund ließen sich keine oder allenfalls sehr geringgradige Abweichungen feststellen.

Die motorischen Chronaxien waren in den Fällen, bei denen klinisch Paresen und elektromyographisch Folgen der partiellen Muskeldenervation bestanden, teilweise erhöht. In einigen Fällen wiesen erhöhte Werte der sensiblen Chronaxie auf eine leichte Sensibilitätsstörung hin.

6.6 Klinisch-psychologische Testungen

19 Patienten mit einer porphyrischen Stoffwechselstörung, nämlich 14 Frauen und 5 Männer wurden testpsychologisch untersucht. 2 der Kranken konnten nicht in die Stichprobe aufgenommen werden. Bei Patientin Nr. 8 lag eine epileptische Wesensänderung vor, bei einem 46 Jahre alten Mann konnte das Vorliegen einer Porphyria variegata nachgewiesen werden.

13 der in die Stichprobe einbezogenen Patienten hatten bereits akute porphyrische Krisen erlitten, während 4 der Kranken der Klasse II zuzuordnen waren. 13 Patienten waren Frauen, 4 von ihnen Männer. Das Alter schwankte zwischen 19 und 61 Jahren.

6.6.1 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene

Die im HAWIE von den 17 Porphyrie-Patienten erzielten Einzelleistungen sind im Anhang angegeben. Der Median der gemessenen IQ-Werte liegt für den Gesamttest bei 101; der Median für

den Verbalteil und für den Handlungsteil beträgt 101. Diese Ergebnisse entsprechen in etwa den Durchschnittswerten der Gesamtbevölkerung.

Das Kollektiv dieser 17 Patienten weist also insgesamt keinen tiefer liegenden Handlungsteil auf, welcher als Ausdruck eines organisch bedingten Intelligenzabbaus betrachtet werden könnte. Die nachstehende Tabelle 7 ergibt eine Übersicht über die erhaltenen Mediane.

Tabelle 7:

	Gesamt-IQ	Verbal-IQ	Handlungs-IQ
Median	101	101	101
Mittleres Quantil	96 - 105	92 - 105	98 - 105
Gesamtbereich	78 - 121	81 - 118	76 - 123

Lediglich bei der 61 Jahre alten Patientin Nr. 16 fand sich ein um 14 Punkte unter dem Verbal-IQ liegender Handlungs-IQ als Hinweis auf eine organisch bedingte Beeinträchtigung der Intelligenzleistung. Dieser Befund wurde durch andere Testergebnisse gestützt. Demgegenüber wiesen 5 Patienten sogar einen etwas höher liegenden Handlungsteil auf.

6.6.2 d2-Aufmerksamkeits-Belastungs-Test nach R.BRICKENKAMP

Die von dem Kollektiv der 17 Porphyrie-Patienten erzielten Leistungen im d2-Test erbringen keine Hinweise auf eine Störung der Aufmerksamkeitszuwendung und der Konzentrationsfähigkeit. Es läßt sich weder eine Verlangsamung (Mengenleistung) feststellen, noch kam es zu Aufmerksamkeitschwankungen im Verlauf des Tests (Schwankungsbreite). Der Median für die Mengenleistung liegt mit 73 sogar über dem Durchschnitt.

Tabelle 8:

	Median (Prozentrang)	mittleres Quantil	Gesamt- bereich
Mengenleistung	73	49 - 84,1	8,1 - 100
Fehlerzahl	43,5	30,9 - 80	9,5 - 90
Güteleistung	70,7	38 - 84	6,7 - 100
Schwankungsbreite	51,5	42 - 84,1	10 - 98

6.6.3 Benton-Test

Im Benton-Test waren die Abweichungen von den Erwartungswerten für die Patientengruppe nicht signifikant. Bei Patientin Nr. 16 konnten die bereits im d2-Test nachgewiesenen Konzentrationsstörungen bestätigt werden (Wiedergabe - 5, Fehler + 9).

6.6.4 FPI

In sämtlichen Dimensionen des FPI kam keine signifikante Abweichung von der Verteilung der gesamten Eichstichprobe zum Ausdruck.

6.6.5 MMPI

Bei der Durchführung des MMPI traten in zwei Dimensionen signifikante Abweichungen von der Verteilung um den Mittelwert auf, nämlich in der sogen. "Hypochondrieskala" und der sogen. "Manieskala". Die Skala "Hypochondrie" mißt den Grad, in dem sich die Versuchsperson mit Körperfunktionen in abnormer Weise beschäftigt und Besorgnis über sie zeigt. Hier ergab sich eine auf dem 5 %-Niveau (χ^2 = 4,56 bei 1 Freiheitsgrad) signifikante Erhöhung der Werte. In der

"Manieskala" ließ sich eine Abweichung nach der Richtung der erniedrigten Werte nachweisen, die auf dem 1 %-Niveau signifikant war (Chiquadrat 7,14 bei 1 Freiheitsgrad). Von den Porphyrie-Patienten wurden also Antworten, die eine gehobene Stimmungslage anzeigten, signifikant weniger oft gegeben. Die Auswertung der übrigen Skalen erbrachte keine signifikanten Veränderungen.

6.6.6 Rohrschach-Verfahren

Die Ergebnisse des Rohrschach-Verfahrens der 17 Porphyrie-Patienten wurden auf die von LOOSLI-USTERI (1961) mitgeteilte Prozentrang-Tabelle der Befunde von 70 "normalen" Frauen und 100 "normalen" Männern bezogen. Es wurde festgestellt, wieviele der Patienten jeweils für die einzelnen Rohrschach-Merkmale oberhalb und unterhalb von Prozentrang 50 bzw. oberhalb von Prozentrang 75 oder unterhalb von Prozentrang 25 einzuordnen waren.

Mit dem Chiquadrat-Test errechnete sich eine auf dem 1 %-Niveau signifikante Verminderung der Mensch-Antworten (Chiquadrat = 10,28), was als Ausdruck einer Kontaktstörung zu deuten ist.

Demgegenüber zeigte sich bei den sogen. "Vulgärantworten", in denen sich der Anteil der Probanden an der Auffassungs- und Denkweise der Allgemeinheit äußert, eine ebenfalls auf dem 1 %-Niveau signifikante Vermehrung (Chiquadrat = 9,39). Dieses Ergebnis weist auf eine Betonung rational bedingter Anpassungsbemühungen hin.

6.7 Psychopathometrische Verfahren

6.7.1 Syndrom-Test

Mit dem Syndrom-Test wurden 17 AIP-Patienten, nämlich 13 Frauen und 4 Männer untersucht. Das Alter der Patienten lag zwischen 24 und 73 Jahren. Bei 15 der Patienten waren bereits akute porphyrische Krisen aufgetreten, 2 der Kranken waren der Klasse II zuzuordnen. Die erreichte Durchschnittspunktzahl betrug 0,6 Punkte, die Spannweite 3 (0 bis 3). Die bei einem Teil der Patienten aufgetretenen Ausfallspunkte lassen sich durch Flüchtigkeitsfehler erklären. Zwei Patientinnen, welche drei bzw. zwei Punkte erzielten, befanden sich bereits im fortgeschrittenen Lebensalter. 12 der Kranken zeigten keinerlei Auffälligkeiten.

6.7.2 Schmerzskala

Die mehrdimensionale Schmerzskala wurde insgesamt 15 Patienten mit klinisch manifester AIP vorgelegt, bei denen bereits akute Schübe mit Schmerzsymptomatik aufgetreten waren. Allerdings sind die erhaltenen Angaben nur bedingt zu verwerten, da das Ankreuzen der einzelnen Items aus der Erinnerung erfolgte. Alle erfaßten Patienten litten zum Untersuchungszeitpunkt nicht unter stärkeren Schmerzen.

Die Schmerzen im akuten Schub wurden von den Patienten besonders mit den Faktoren I (spitze Rhythmik: pochend, spitz, hämmernd, stoßend) und IV (unberechenbarer Überfall: zuckend, pulsierend, kneifend) charakterisiert. Die Schmerzintensität bezeichneten 14 der Kranken mit "sehr stark", einmal wurde "ziemlich stark" angekreuzt. Das erhaltene Schmerzprofil wurde mit den Angaben von 8 Patienten mit Pankreatitis verglichen, bei denen zum Erfassungszeitpunkt akute Schmerzzustände vorlagen. Die Gegenüberstellung der Schmerzprofile der beiden Gruppen zeigte, daß die AIP-Patienten signifikant weniger pulsierende (5 %-Niveau), dafür schneller vorüber-

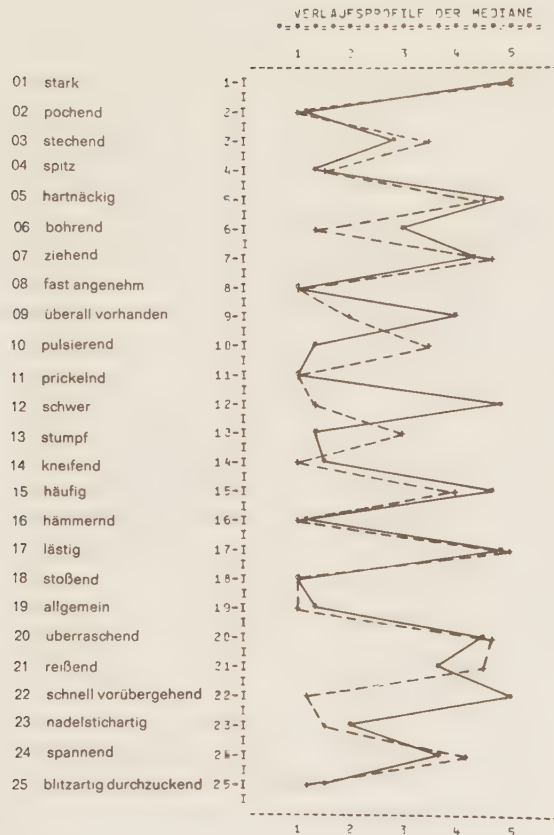


Abbildung 33: Mittlere Schmerzprofile von AIP-Patienten (— = 15) und Kranken mit Pankreatitis (--- = 8). Die Items 10 (5 %-Niveau), 9 (5 %-Niveau), 12 und 22 (1 %-Niveau) unterscheiden sich signifikant.

gehende (1 %-Niveau), schwerere (1 %-Niveau) und ausgedehntere (überall vorhanden: 5 %-Niveau) Schmerzen angaben (siehe Abbildung 33).

6.8 Chromosomenuntersuchungen

Bei keinem der 9 Probanden zeigte sich eine primäre angeborene Chromosomenanomalie. Der Anteil gestörter Mitosen lag bei dem Probanden-Kollektiv zwischen 5 und 13 %, im Vergleichskollektiv zwischen 3 und 16 %. Die häufigsten Aberrationstypen waren in beiden Gruppen Gaps, Brüche traten seltener, Umbaufiguren nicht auf (SCHWANITZ, DRUSCHKY, SCHALLER, in Vorbereitung).

Der varianzanalytische Vergleich der Ergebnisse der Chromosomenuntersuchungen zwischen Probanden und Vergleichskollektiv auf Gruppenunterschiede ergab keinen signifikanten Unterschied für den Anteil gestörter Mitosen und den Quotienten Brüche/Mitosen. In beiden Kollektiven fand sich jeweils eine Normvariante, die sich bei dem Probanden als familiär erwies.

Hinweise für das Vorliegen eines Chromosomenbruch-Syndroms zeigten sich nicht.

7. Diskussion

7.1 Präventivmedizinische Aspekte bei der AIP

Die Gesundheitsvorsorge, insbesondere die Früherkennung von Krankheiten, steht seit über 20 Jahren im Mittelpunkt der gesundheitspolitischen Bemühungen. Prävention, Vorsorge und Verhütung gewinnen zunehmende Bedeutung und werden zu einer weiteren wesentlichen ärztlichen Aufgabe (VALENTIN und SCHALLER 1974). Die zunehmende Kostensteigerung im Gesundheitswesen macht die Einführung einer neuen Präventivuntersuchung problematisch. Gerade heute müssen daher die Zumutbarkeit und die Praktikabilität, die Relevanz und die Effizienz, sowie die Rentabilität und die Ökonomie präventivmedizinischer Programme in vermehrtem Ausmaß geprüft werden.

Bereits 1937 gelang es WALDENSTRÖM, durch die quantitative Bestimmung von PBG den autosomal-dominanten Erbgang der AIP zu zeigen. Gleichzeitig wies er auf das Vorhandensein "latenter Porphyriker" hin. Da bei diesem Personenkreis - ebenso wie bei AIP-Patienten - eine ausgeprägte Idiosynkrasie gegenüber einer Vielzahl von Medikamenten besteht, besitzen präventivmedizinische Maßnahmen zur Erfassung dieser ebenso gefährdeten Anlageträger größte Bedeutung. In zahlreichen Studien (NESBITT 1944, GIBSON 1950, TROSTDORF 1953, WALDENSTRÖM 1937, 1957, WALDENSTRÖM und HAEGGER-ARONSON 1967, GRANICK 1955, LUDWIG und EPSTEIN 1961, WITH 1963, TRUX und Mitarb. 1971, WICHMANN und Mitarb. 1973, OOMEN 1973, DRUSCHKY und Mitarb. 1974) wurden immer wieder Versuche zur Erfassung der Träger des genetischen Defektes in Porphyriker-Familien unternommen.

7.1.1 PBG-Bestimmung im Harn

Der Nachweis einer erhöhten PBG-Exkretion im Tagesharn wird am häufigsten für die Diagnose einer AIP und bei der Durchführung von Familienuntersuchungen herangezogen.

Der Watson-Schwartz-Test stellt einen qualitativen Suchtest dar. Bei Zugabe von 5 Tropfen p-Dimethylaminobenzaldehyd (EHRlich-Reagens) zu 5 cm³ Urin entsteht aus dem farblosen Monopyrrol PBG und EHRlich-Reagens ein rotes Kondensationsprodukt. Im Gegensatz zur Rotfärbung, die bei Vorhandensein von Urobilinogen entsteht, läßt sich dieses Kondensationsprodukt mit Chloroform nicht extrahieren. Dieses qualitative Verfahren besitzt allerdings keine ausreichende analytische Zuverlässigkeit. Insbesondere kommen falsch-positive und auch falsch-negative Ergebnisse vor (LUDWIG und EPSTEIN 1961, KAELBING und Mitarb. 1961, MAHOOD und Mitarb. 1966, MARKOVITZ 1957, TRUX und Mitarb. 1971). Während einer Behandlung mit Laevomepromazin und Phenothiazin können ebenfalls falsch-positive Befunde auftreten.

Andererseits wird der Watson-Schwarz-Test bei einer Tagesharnmenge von 1200 bis 2000 ml erst ab einer PBG-Exkretion von etwa 6 - 8 mg/die positiv. Dies gilt auch für die Modifikation der Methode, bei der die Spezifität des Verfahrens durch den Zusatz von Butanol verbessert wurde (TADDEINI und WATSON 1968). Ein zuverlässiger Nachweis ist erst bei PBG-Konzentrationen oberhalb 10 mg/l möglich (ELDER und Mitarb. 1972). Eigene Untersuchungen zeigten, daß die Hälfte der Patienten mit einer nur biochemisch nachweisbaren porphyrischen Stoffwechselstörung (Klasse II) weniger als 6 mg/die ausschied, so daß eine sichere Erfassung dieses Personenkreises nicht gewährleistet ist. Sogar zwei Patienten der Klasse I wiesen im Tagesharn weniger als 6 mg PBG auf. Außerdem wird die Reaktion von PBG mit EHRlich-Reagens im Urin in Gegenwart von Indikan, Indol und 5-Hydroxy-Indol-Essigsäure verhindert (ELDER und Mitarb. 1972). Da die Diagnose bzw. der Ausschluß einer AIP für den Patienten möglicherweise von existentieller Bedeutung sind, darf als diagnostische Entscheidungshilfe kein qualitatives Nachweisverfahren eingesetzt werden.

Die quantitative Bestimmung von PBG im Tagesurin stellt hingegen einen sehr empfindlichen Indikator zum Nachweis einer

porphyrischen Stoffwechselstörung dar. Eine PBG-Ausscheidung von mehr als 2 mg im Tagesurin gilt als pathologisch.³⁰ der 31 Patienten mit bekannter AIP (Klasse I) wiesen auch in der Kompensationsphase teilweise stark erhöhte PBG-Werte im 24-h-Urin auf. Der Extremwert lag bei 167 mg/die. Dagegen konnte bei einer AIP-Patientin im Tagesharn nur 1,4 mg PBG gemessen werden. Anlässlich einer Kontrolluntersuchung war die PBG-Ausscheidung jedoch mit 2,7 mg leicht erhöht.

Die von verschiedenen Autoren durchgeführten Familienuntersuchungen zur Erfassung "latenter Porphyriker" in AIP-Familien zeigten eine unterschiedliche Expressivität der Erkrankung. Obwohl z.B. WALDENSTRÖM in einer nordschwedischen Großfamilie 250 Mitglieder mit einer porphyrischen Stoffwechselstörung anhand der erhöhten PBG-Exkretion identifizieren konnte, wurde immer wieder deutlich, daß auch die quantitative PBG-Bestimmung für die Erfassung aller Träger der Stoffwechselstörung nicht ausreicht. Eine Reihe von Personen, die durch ihre Stellung in einem Porphyriker-Stammbaum zweifelsfrei als Überträger des genetischen Defektes feststand, zeigte lebenslang normale PBG-Werte im Urin. Obwohl Kinder vor der Pubertät fast nie eine vermehrte Ausscheidung von Hämpräkursoren aufweisen, können sie in späteren Jahren an einer AIP erkranken. Ein negativer PBG-Befund im Urin schließt also das Vorliegen des genetischen Defektes nicht aus. Die bei Familien-Untersuchungen erhaltenen Verteilungsverhältnisse zwischen manifesten und "latenten" Porphyrikern sowie den restlichen Familienangehörigen entsprechen außerdem nicht den Erwartungen des autosomal-dominanten Erbganges. Um deshalb eine bessere frühdiagnostische Aussagekraft zu bekommen, wurde der Versuch gemacht, durch Provokationsmethoden die PBG-Ausscheidung zu erhöhen. Die von LOUIS (zit. nach SCHMIDT 1952) vorgeschlagene Gabe von Barbituraten zur Erzeugung einer verstärkten PBG-Exkretion bei "latenten" Porphyrikern muß jedoch wegen der möglichen Gefährdung der Patienten abgelehnt werden.

7.1.2 Die quantitative ALA-Bestimmung im Urin

Neben der quantitativen Bestimmung von PBG im Tagesharn stellt der Nachweis einer vermehrten Ausscheidung von ALA im 24-Stunden-Urin eine routinemäßige Suchmethode zur Erfassung von AIP-Patienten der Klassen I und II dar. Erhöhte ALA-Spiegel lassen sich häufig im Urin von AIP-Kranken quantifizieren. Dabei liegen die absoluten Mengen im allgemeinen niedriger als die korrespondierenden PBG-Konzentrationen. Bei unserem Krankengut lag die ALA-Ausscheidung nur bei 4 der 31 Fälle aus der Klasse I im Normbereich, die ALA-Exkretion von 27 dieser Kranken betrug mehr als 6 mg/die. Untersuchungen an 22 Angehörigen der Klasse II, die auf Grund der erniedrigten URO I-S-Aktivität und der vermehrten PBG-Ausscheidung diagnostiziert worden waren, ergaben bei 17 von 22 Fällen normale Werte. Die Bestimmung der ALA im 24-Stunden-Urin stellt daher einen wesentlich weniger empfindlichen und spezifischen Parameter für die Durchführung von Familienuntersuchungen dar als die Analyse von PBG.

7.1.3 Die quantitative Bestimmung der Gesamtporphyrine im Urin

Die Ausscheidung der Gesamtporphyrine ist im Tagesharn von Patienten der Klasse I meist um ein Mehrfaches erhöht. DOSS 1973 gibt für diese Werte eine Erklärung. Zwar ist bei der AIP die URO I-S-Aktivität vermindert, doch werden 5 bis 7 % des vermehrt gebildeten PBG nichtenzymatisch in Porphyrine umgewandelt. Die Angehörigen der Klasse II können normale Werte aufweisen. Als obere Normgrenze gelten für Frauen eine Exkretion von 130 µg/die und für Männer eine Ausscheidung von 150 µg/die. Durch die Bestimmung der einzelnen Porphyrine wie z.B. Uroporphyrin, Heptakarboxyporphyrin oder Koproporphyrin läßt sich eine diagnostische Zuordnung anderer Porphyrin-Stoffwechselstörungen treffen. Die Erfassung latenter Träger des genetischen Defektes der AIP ist durch die alleinige Analyse der Gesamtporphyrine jedoch keineswegs gewährleistet.

7.1.4 Die Bestimmung der URO I-S-Aktivität im Vollblut

Die präventivmedizinischen Möglichkeiten zur Erfassung klinisch latenter Träger des genetischen Defektes erfuhren durch die in den letzten Jahren erzielten Fortschritte in der Klärung des biochemischen Mechanismus eine wesentliche Bereicherung. Durch verschiedene Untersuchungen (HEILMEYER und CLOTTEN 1969, STRAND und Mitarb. 1970, 1972, MIYAGI und Mitarb. 1971) wurde der Nachweis erbracht, daß bei Patienten mit AIP in der Leber im Vergleich zu Normalpersonen oder Kranken mit anderen Porphyriformen eine deutliche Verringerung der URO I-S-Aktivität vorliegt. STRAND und Mitarb. 1972 und MEYER und Mitarb. 1972 konnten diesen Enzymdefekt auch in Erythrozyten-Hämolysaten dieser Personen zeigen. Die Aktivität dieses Enzyms war bei AIP-Patienten um nahezu 50 % reduziert. Diese Ergebnisse wurden von anderen Autoren bestätigt (DRUSCHKY und Mitarb. 1975, KREIMER-BIRNBAUM 1976). Die Enzymwerte von Patienten mit *Porphyria variegata*, *Porphyria cutanea tarda* oder hereditärer Koproporphyrrie entsprachen den Werten von Normalpersonen oder lagen noch höher. Diese Befunde ließen vermuten, daß die verminderte Aktivität der URO I-S den primären genetisch bedingten Defekt der AIP darstellt.

7.1.4.1 Die frühdiagnostische Validität der URO I-S-Aktivitäts-Bestimmung

Die von MEYER 1972 durchgeführten Familienuntersuchungen mit Bestimmung der URO I-S im Vollblut ergaben bei 5 verfügbaren AIP-Patienten und bei 6 ihrer 14 Kinder Enzymaktivitäten, die im Vergleich zu der Mehrzahl der Kontrollpersonen und den nicht betroffenen Familienmitgliedern um nahezu 50 % reduziert waren. Eine Erweiterung dieser Studie auf 91 Verwandte dieser 5 Patienten zeigte bei insgesamt 35 Angehörigen erniedrigte URO I-S-Aktivitäten. 14 dieser Familienmitglieder schieden vermehrt ALA und PBG aus (MEYER 1974). SASSA bestätigte 1973 bei URO I-S-Bestimmungen an 10 Kranken mit klinisch gesicherter AIP und 64 Vergleichspersonen ohne porphyrische Stoffwech-

selbstörung, daß zwischen der Enzymaktivität bei AIP-Patienten und Normalpersonen ein hochsignifikanter Unterschied vorliegt. Allerdings zeigte sich sowohl innerhalb der Patientengruppe als auch unter den Kontrollpersonen eine erhebliche Schwankungsbreite der URO I-S-Aktivität. Die eigenen Untersuchungen bestätigten diese Angaben, wobei jedoch ein direkter Vergleich der mit unserer Methode erhaltenen Werte mit den Befunden anderer Autoren nicht möglich ist, da nicht-standardisierte Analysenverfahren und unterschiedlich definierte Einheiten verwendet werden. Enzymbestimmungen an einem Vergleichskollektiv von 207 Personen und an 53 Patienten mit einer porphyrischen Stoffwechselstörung hatten eine teilweise Überschneidung der Enzymaktivitäten dieser beiden Gruppen ergeben. Trotz dieser interindividuellen Schwankungsbreite ist jedoch nicht daran zu zweifeln, daß die verminderte URO I-S-Aktivität den primären genetischen Defekt der AIP darstellt.

Für eine genetische Kontrolle der URO I-S-Aktivität sprechen eine Reihe weiterer Punkte. So wies SASSA 1973 bei Enzymbestimmungen an 9 Zwillingspärchen trotz der hohen interindividuellen Streubreite eine sehr enge Korrelation der Aktivitäten dieses Enzyms nach. Auch ist der Enzymdefekt nicht nur in der Leber oder den Erythrozyten, sondern auch in anderen Körpergeweben wie beispielsweise den Fibroblasten nachweisbar (MEYER 1974). Eigene Untersuchungen zur intraindividuellen Schwankungsbreite durch Mehrfachbestimmungen der URO I-S-Aktivität an 4 Patienten über einen Zeitraum von 13 bis 18 Monaten ergaben fast konstante Werte mit Variationskoeffizienten von 7,7 bis 10,1 %. Der mittlere Variationskoeffizient bei Enzymbestimmungen zur Prüfung der Tagesrhythmik betrug lediglich 7,1 %. Auch konnte gezeigt werden, daß die URO I-S-Aktivität keiner Altersabhängigkeit unterliegt, so daß diese Enzymbestimmung bereits im Kindesalter eine hohe Aussagekraft besitzt.

Für die Validität der URO I-S-Bestimmung wurde ein Bereich festgelegt, der alle Träger des genetischen Defektes umfaßt. Mittels der Perzentiltechnik errechnete sich ein Grenzwert von 0,65 U/l. Oberhalb dieser Aktivität ist nicht mehr von dem

Vorliegen einer AIP auszugehen. Dieser Grenzwert gilt gleichermaßen für Frauen, Männer und Kinder, da sich zwischen diesen Kollektiven keine signifikanten Unterschiede der URO I-S-Aktivität fanden. Mitglieder aus Porphyriker-Familien, deren URO I-S-Aktivität unter 0,65 U/l liegt, sind als Träger des genetischen Defektes anzusehen. Unsere Untersuchungen an 22 Porphyriker-Familien bestätigten dieses Ergebnis. Ungefähr die Hälfte der 253 Familienmitglieder, darunter alle Patienten mit klinischer oder biochemisch gesicherter AIP, wiesen erniedrigte Werte auf. Diese Zahlen entsprechen in etwa dem bei einem autosomal-dominanten Erbgang möglichen maximalen Verhältnis von 1 : 1 zwischen Trägern des genetischen Defektes und gesunden Familienangehörigen.

Die zusätzliche Bestimmung der URO I-S-Aktivität in den Erythrozyten als weiterer Parameter für die Erfassung akuter und latenter Porphyrie-Patienten ermöglicht nun die Einteilung der Mitglieder aus Porphyriker-Familien in 4 Klassen, wobei die Klassen I bis III die Träger der genetisch bedingten Stoffwechselstörung beinhalten. Die Klasse IV kennzeichnet Personen, bei denen keinerlei Hinweise für das Vorliegen einer für die AIP typischen genetischen Abnormalität im Hämstoffwechsel nachweisbar sind. Hierbei fällt besonders auf, daß die Besetzung der einzelnen Klassen zwischen Frauen und Männern unterschiedlich ist. Berücksichtigt man nur die Untersuchungen an den 22 Familien, so zeigt sich in der Klasse I ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechts (20 : 3). Die Klasse II wird von beiden Geschlechtern gleichmäßiger besetzt (11 : 8). Faßt man beide Klassen zusammen, so ergibt sich ein Verhältnis zwischen Frauen und Männern von etwa 3 : 1. Unter Einbeziehung der Klasse III, die bei den weiblichen Angehörigen mit etwa 30 %, bei den männlichen Angehörigen mit 40 % der untersuchten Mitglieder besetzt ist, wird jedoch deutlich, daß bei beiden Geschlechtern die Anzahl der Träger des genetischen Defektes etwa der Hälfte der untersuchten Familienmitglieder entspricht. Bei den Angehörigen der Klasse III handelt es sich in der überwiegenden

Mehrheit um jüngere Familienmitglieder.

Im Hinblick auf die nachgewiesene Überschneidung der URO I-S-Werte zwischen dem Normalkollektiv und den Porphyrriepatienten bzw. den Anlageträgern ist der Nachweis einer erniedrigten URO I-S-Aktivität ohne zusätzliche Parameter speziell bei Kindern für die Diagnosesicherung noch nicht ausreichend, da falsch-positive Werte vorkommen. Kinder vor der Pubertät, deren URO I-S-Aktivität den Durchschnittswerten des Vergleichskollektives entspricht oder gar darüber liegt, können jedoch mit Sicherheit als latente Träger des genetischen Defektes ausgeschlossen werden. Andererseits besagt die Feststellung einer erniedrigten Enzymaktivität bei einem Kind aus einer Porphyrikerfamilie nicht, daß im späteren Leben eine AIP klinisch manifest werden muß. Nur etwa 16 % der Anlageträger entwickeln klinische Symptome, wobei das weibliche Geschlecht weitaus überwiegt. Dieser Anteil kann außerdem durch entsprechende Präventivmaßnahmen gesenkt werden.

Besondere Probleme stellen sich, wenn die gemessenen URO I-S-Aktivitäten nahe dem Grenzwert liegen oder diesem sogar entsprechen. Auf Grund des Variationskoeffizienten der angewandten Methode und der intraindividuellen Schwankungsbreite sind dann Mehrfach-Untersuchungen in zeitlichem Abstand erforderlich. In jedem Falle sollte zur weiteren Verbesserung der frühdiagnostischen Validität eine Familienuntersuchung mit Erstellung eines Stammbaumes durchgeführt werden. Bei einigen Familien konnte dabei die Verminderung der URO I-S-Aktivität in drei Generationen nachgewiesen werden. In drei Familien (Nr. 3, 4 und 6) fanden sich bei manchen Mitgliedern erniedrigte URO I-S-Werte, obwohl der untersuchte Elternteil eine normale Enzymaktivität aufwies. Oft war es nicht möglich, den anderen Elternteil in die Untersuchung mit einzubeziehen. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, daß bei diesen nichtuntersuchten Familienangehörigen eine erniedrigte Enzymaktivität vorliegt. Andererseits ist es möglich, daß diese Mitglieder, wie auch das Vergleichskollektiv zeigt, niedrigere URO I-S-Aktivitäten aufweisen, ohne Anlageträger zu sein.

Durch die herabgesetzte URO I-S-Aktivität kann die klinische Symptomatik der AIP nicht ausreichend erklärt werden. Ebenso müssen für den hohen Anteil von Frauen in der Klasse I und für die Manifestation der Erkrankung nach der Pubertät andere Faktoren wie z.B. die nachgewiesene Verringerung der Aktivität der Steroid-Delta⁴-5-Alpha-Reduktase in Betracht gezogen werden.

7.1.4.2 Die diagnostische Spezifität der URO I-S

Durch die Bestimmung der URO I-S-Aktivität ist eine Abgrenzung der AIP gegenüber den anderen, genetisch bedingten, hepatischen Porphyrinen sowie gegenüber den symptomatischen Porphyrinurien möglich.

Enzymbestimmungen bei 4 Patienten mit Porphyria variegata ergaben normale oder allenfalls leicht erhöhte Werte. Diese Ergebnisse stimmen mit den Angaben von STRAND und Mitarb. 1970 und MIYAGI und Mitarb. 1971 überein. Diese Autoren führten URO I-S-Aktivitätsmessungen auch bei Kranken mit hereditärer Koproporphyrrie durch, wobei die erhaltenen Werte ebenfalls im Normbereich lagen.

Symptomatische Porphyrinurien gehen mit einer normalen URO I-S-Aktivität einher. Es war uns möglich, einen Patienten mit einer Thallium-Polyneuropathie zu untersuchen. Hierbei können sich gegenüber der Porphyrrie-Polyneuropathie differentialdiagnostische Schwierigkeiten ergeben. Die PBG-Ausscheidung im Tagesharn war mit 3,34 mg erhöht, die ALA-Exkretion lag im Normbereich. Die Aktivität der URO I-S war jedoch nicht erniedrigt (1,07 U/l). Die Enzymbestimmungen bei drei Patienten mit Porphyria cutanea tarda ergaben jeweils URO I-S-Aktivitäten oberhalb 1,0 U/l. Messungen der URO I-S-Aktivität im Blut von bleibelasteten Patienten zeigten Normalwerte. URO I-S-Aktivitätsbestimmungen an Kranken mit idiopathischer Polyneuropathie, Alkoholismus, Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis und Zyklothymie erbrachten normale Befunde. Auch Enzymbestimmungen bei einer

Reihe von internistischen Erkrankungen wie Hepatitis oder Anämien verschiedener Genese ergaben Normalwerte.

Allerdings kann auch die Messung der URO I-S-Aktivität bei einer Reihe von Fällen sowohl zu falsch-negativen wie auch zu falsch-positiven Werten führen.

Falsch-negative Werte erhält man nach der Gabe von Bluttransfusionen. Eine Patientin mit AIP wies nach 2 Transfusionen eine URO I-S-Aktivität von 0,87 U/l auf. Mehrfache Kontrolluntersuchungen in zeitlichem Abstand ergaben dann Werte um 0,41 U/l. Ähnliche Beobachtungen wurden bei Patienten mit niedrigem Hämatokrit festgestellt. Durch die Relativierung auf den Hämatokrit ergaben sich offenbar bei niedrigen Hämatokrit-Werten erhöhte URO I-S-Aktivitäten. Die Untersuchungen von KREIMER-BIRNBAUM 1976 zeigten außerdem, daß die URO I-S-Aktivität in fetalen Erythrozyten 3 bis 4mal so hoch wie in ausgereiften roten Blutkörperchen ist.

Falsch-positive Werte ließen sich bei unserem Normalkollektiv in etwa 15 % der Fälle nachweisen. Dieser Prozentsatz verringert sich innerhalb der AIP-Familien jedoch auf Grund des autosomal-dominanten Erbganges.

Nach wie vor empfiehlt es sich, bei Verdacht auf das Vorliegen einer porphyrischen Stoffwechselstörung neben der Bestimmung der URO I-S-Aktivität im Blut auch die Bestimmung der Hämpräkursoren im Urin durchzuführen. Selbst wenn eine AIP auf Grund einer normalen URO I-S-Aktivität ausgeschlossen werden kann, muß in jedem Fall eine genaue diagnostische Zuordnung erfolgen. Die Messung der Aktivität dieses Enzyms stellt eine wertvolle Ergänzung der bisher durchführbaren Hämpräkursoren-Bestimmungen dar, kann und soll jedoch diese Untersuchungen nicht ersetzen.

7.1.4.3 Beurteilung der URO I-S-Bestimmung im Vollblut nach präventivmedizinischen Kriterien

Die Bestimmung der URO I-S-Aktivität im Vollblut und die zusätzliche Messung der ALA- und der PBG-Exkretion im Tagesharn stellen ein diskriminiertes Programm dar, wobei die URO I-S-Aktivitätsmessung durch die vorliegende Studie als normiertes und standardisiertes Verfahren angesehen werden muß. Die erhaltenen Befunde lassen eine sichere diagnostische Zuordnung treffen.

Für dieses Vorsorgeprogramm werden von jedem Probanden lediglich eine Blut- und eine Urinprobe unter Angabe der Tagesharmenge benötigt. Trotz der begrenzten Haltbarkeit der Blutproben gestattet die Möglichkeit, das heparinisierte Vollblut auf dem Postwege in eisgefüllten Thermosflaschen zu versenden, die zentrale Durchführung dieses Präventivprogrammes. Mit der verwendeten Methode ist eine medizinisch-technische Assistentin in der Lage, täglich etwa 60 URO I-S-Bestimmungen durchzuführen. Die Auswahl des Untersuchungskollektivs erfolgt nach klinischen und familiären Gesichtspunkten. Unter Zugrundelegung der Angaben von WITZ 1963 ist die Anzahl der AIP-Patienten in Deutschland auf etwa 1200 zu schätzen. Bei einer Familiengröße von 20 bis 30 Mitgliedern kommen also 24000 bis 36000 Personen in Betracht. Im Hinblick auf das ausgewählte Kollektiv und den autosomal-dominanten Erbgang der AIP kann etwa die Hälfte der Familienangehörigen als Anlageträger identifiziert werden, so daß die Untersuchung eine hohe Effizienz besitzt. Da die URO I-S-Aktivität nur einen geringen Variationskoeffizienten aufweist und keine Altersabhängigkeit besteht, sind Kontrolluntersuchungen dieses Parameters zusammen mit der quantitativen Bestimmung der Hämpräkursoren lediglich bei einem etwaigen Auftreten von Krankheitszeichen, die für einen akuten Schub sprechen, notwendig. Berücksichtigt man außerdem die Tatsache, daß zwischen dem erstmaligen Auftreten der klinischen Symptomatik der AIP und der Diagnosesicherung durchschnittlich einige Jahre vergehen, so zeigt sich in hohem Maße die Ökonomie dieses Präventivprogrammes. Das Vorliegen einer porphyrischen

Stoffwechselstörung wird nämlich auch heute noch bei einer allgemeinärztlichen oder internistischen Durchuntersuchung zumeist nicht nachgewiesen bzw. ausgeschlossen. Die überwiegend im Vordergrund stehende abdominelle Symptomatik erfordert jedoch die aufwendigen diagnostischen Möglichkeiten moderner Kliniken bis hin zur Probelaparotomie.

Bei dem angewandten Untersuchungsprogramm zur Erfassung latenter Träger des genetischen Defektes in AIP-Familien sind daher zweifellos Zumutbarkeit und Praktikabilität, Relevanz und Effizienz sowie Rentabilität und Ökonomie in hohem Maße gegeben.

7.2 Neuropsychiatrische Aspekte der AIP

Die AIP stellt nach ERBSLÖH 1962 ein Modell für eine generalisierte Funktionsstörung des gesamten Nervensystems auf dem Boden einer dekompensierten Stoffwechselanomalie dar. Die neuropsychiatrische Ausgestaltung der AIP wird von drei Syndromreihen bestimmt, nämlich den vegetativen Krisen, der psychiatrischen und der neurologischen Symptomatik.

7.2.1 Die vegetative Krise

Die akute porphyrische Krise beginnt meist mit kolikartigen Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie und Hypertonie. ERBSLÖH betrachtete 1962 diese Symptomatik als ein akutes funktionelles Versagen der viszeralen vegetativen Peripherie ohne reflektorische oder sonstige Reizsymptome von seiten der zugehörigen Reflexzentren des Rückenmarks. Im Verlauf der Krise komme es dann zur völligen Lähmung des parasympathischen, peripheren vegetativen Apparates mit paralytischem Ileus, Blasen- und Mastdarmlähmung. Der Autor betonte besonders beim vegetativen Syndrom den Gesichtspunkt des Funktionellen, prinzipiell Reversiblen.

Das Leitsymptom des akuten Schubes stellen zweifellos die meist kolikartigen Schmerzen dar, die auch in unserem Krankengut bei 90 % der akuten Attacken im Vordergrund standen. Die Intensität wurde von fast allen Kranken, denen die Schmerzskala vorgelegt wurde, mit "sehr stark" bezeichnet. Der Schmerzcharakter entspricht häufig den Faktoren "spitze Rhythmik" und "unberechenbarer Überfall". Manche der Patienten haben das Gefühl, als ob der Leib zusammengepreßt werde oder ein Eisenband um den Leib liege. Die Lokalisation der Schmerzen variiert sehr stark. Oft wird ein Schmerzmaximum periumbilikal oder unterhalb des rechten Rippenbogens angegeben. Ein erheblicher Teil der Kranken klagt jedoch über Schmerzen im Rücken, gelegentlich mit Ausstrahlungen bis zur Schulter, über Schmerzen in der Nierengegend, im Unterleib oder in den Beinen. Manchmal läßt sich

keine genaue lokalisatorische Zuordnung der angegebenen Schmerzen treffen. Die Bauchdecken sind meist gut eindrückbar. Obwohl die Obstipation 8 oder 10 Tage andauern kann, ist die Peristaltik vorhanden. Manche der Kranken verspüren eine ausgeprägte Berührungsempfindlichkeit. Da für die vorgebrachten Schmerzen keine organischen Ursachen nachgewiesen werden können und die AIP in den Überlegungen der Ärzte nur eine geringe Rolle spielt, werden die Kranken häufig als "Simulanten" verkannt. Auf die Dynamik des Schmerzerlebens wirkt jedoch nicht nur die Intensität ein, sondern Emotionalität und Stimmungslage sind ebenso von Bedeutung. Durch die Fehleinschätzung des behandelnden Arztes und die mangelnde Wirksamkeit der verabreichten Analgetika, die oft zu einer Verstärkung der Schmerzen beitragen, kann es zu einer erheblichen Störung des Patient-Arzt-Verhältnisses kommen. Der Kranke empfindet seine Schmerzen umso mehr als vitale Bedrohung.

7.2.2 Die Psychopathologie der AIP

Auf psychische Auffälligkeiten bei AIP-Patienten wiesen beinahe alle Autoren hin. Die meisten Angaben beziehen sich hierbei auf die akute porphyrische Krise. Die Vergleichbarkeit der Aussagen wird jedoch durch die unterschiedlich verwendete operationale Definition und die von einander abweichenden Einteilungen der seelisch-geistigen Störungen erschwert. Über das Auftreten psychischer Störungen bei der AIP liegen sehr unterschiedliche Aussagen vor. Die Angaben schwanken zwischen 25 und 80 % (WALDENSTRÖM 1937, MARKOVITZ 1954, GOLDBERG 1959, SCHIEFER 1967, WETTERBERG 1967). Über die pathogenetische Zuordnung der seelisch-geistigen Störungen besteht keine Übereinstimmung.

7.2.2.1 Abnorme Persönlichkeit und AIP

GÜNTHER hielt 1912 die AIP-Patienten für "neuropathisch veranlagte Individuen" oder "Psychopathen". Seiner Meinung nach bildet eine pathologische Konstellation die Grundlage für die Entstehung derartiger Krankheitsbilder. Auch GROGG 1951, BECKER und ESSER 1955 sowie WEINGARTEN 1955 betonen die Bedeutung des Zusammen

hanges zwischen einer "Neuropathie" und dem "Porphyryismus". Nach OLMSTEAD 1953 zeigt der Porphyrie-Patient in der Kompensationsphase gewöhnlich einen sogen. "hysterischen Persönlichkeitstyp", wobei allerdings auch nur mäßige Abweichungen vom normalen Verhalten möglich sind. ERBSLÖH nahm 1962 ebenfalls das Vorliegen einer konstitutionellen vegetativen Labilität mit psychischen und somatisch-asthenischen Störungen, welche Ausdruck von vegetativ-humoralen und nervalen Vorgängen seien, an.

Im Gegensatz zu diesen Auffassungen steht die Meinung von WALDEN-STROM 1937. Auf ihn machten diese Patienten, abgesehen von wenigen Ausnahmen, in der symptomfreien Zeit nicht den Eindruck neuropathischer oder psychopathischer Personen. ACKNER und Mitarb. führten 1962 erstmals neben psychiatrischen Untersuchungen auch psychologische Testungen an 13 AIP-Patienten in der Kompensationsphase durch. Die Auswahl dieser Kranken war - wie auch in unserem Krankengut - nach der Verfügbarkeit erfolgt. Die Gruppe dieser Kranken wies keine besonderen Eigenschaften auf und zeigte kein Übermaß an Persönlichkeitsanomalität. Beweise für eine neurotische Prädisposition oder eine abnorme Persönlichkeitsstruktur fanden sich nicht. Die Ergebnisse der jetzt durchgeführten testpsychologischen Untersuchungen an 17 Patienten mit einer porphyrischen Stoffwechselstörung bestätigten die mit anderen Methoden gewonnenen Erkenntnisse von ACKNER. Weder im FPI noch im MMPI kamen gruppenspezifische Persönlichkeitsmerkmale zur Darstellung. Auch die Ergebnisse im Rohrschachverfahren ergaben bei diesen Patienten keine Hinweise auf das Vorliegen einer psychopathischen Konstitution.

7.2.2.2 Funktionspsychosen bei AIP

Die psychische Symptomatik im akuten Schub der AIP differiert nicht von den bei anderen körperlich begründbaren Psychosen nachweisbaren psychischen Störungen. Die psychopathologische Ausgestaltung kann die gesamte Spannbreite der Funktionspsychosen (H.H.WIECK 1967) vom leichten Durchgangs-Syndrom bis hin zur Bewußtseinstörung umfassen. Die Auswertung von 79 akuten Schüben

bei 27 Patienten ergab, daß bei 60 % der akuten Attacken Funktionspsychosen unterschiedlichen Schweregrades aufgetreten waren. In 10 Fällen lag nach der klinischen Ausgestaltung eine Bewußtseinsstörung vor, bei den übrigen akuten Attacken fanden sich Durchgangs-Syndrome unterschiedlicher Ausprägung. Als psychopathologische Prägnanztypen standen bei je einem Drittel der porphyrischen Schübe, die von psychischen Störungen begleitet wurden, depressive und unruhig-agitierte Durchgangs-Syndrome im Vordergrund. Bei einem Teil fielen Verlangsamung, Halluzinationen, Ängstlichkeit und Affektlabilität auf. 4 der Patienten hatten Suizidgedanken geäußert. Die psychischen Störungen bildeten sich nach Abklingen des akuten Schubes wieder zurück.

Auf die Vielfalt der Phänomenologie der Funktionspsychosen im akuten Schub weisen auch die Ergebnisse einer Reihe anderer Autoren hin. Bei 26 % der 64 AIP-Patienten, die MARKOVITZ 1954 aus der Literatur zusammengestellt hatte, waren Diagnosen wie "Hysterie", "Schizophrenie", "Depression" oder "Paranoia" gestellt worden. 28 % der 233 Kranken mit AIP von WALDENSTRÖM (1957) hatten in der Vorgeschichte ein "Delir" geboten, bei 16 % war eine "Hysterie", bei 11 % eine "Depression" aufgetreten. GOLDBERG 1959, CARRERE 1961 und WETTERBERG 1967 versuchten, entsprechend der psychopathologischen Ausgestaltung, eine Einteilung ihrer Patienten in verschiedene Gruppen durchzuführen. Die eigenen Untersuchungsergebnisse und die Angaben aus der Literatur weisen auf die Problematik derartiger, rein phänomenologisch aufgebauter Einteilungen der psychischen Störungen bei der AIP hin. GAJDOS und GAJDOS-TÖRÖK hoben 1959 als Hauptmerkmal des psychischen Syndroms bei AIP den Polymorphismus hervor. Die im akuten porphyrischen Schub auftretenden psychischen Auffälligkeiten entsprechen sowohl in Hinblick auf ihre Phänomenologie wie auch auf ihre Reversibilität körperlich begründbaren Psychosen. Die syndromdynamische Ausgestaltung der Funktionspsychosen hängt dabei von ihrer Schwere ab.

Im leichten Durchgangs-Syndrom (IDS) liegt bereits eine Störung der seelisch-geistigen Funktionen vor, wobei sich testpsycholo-

gisch eine Beeinträchtigung von Gedächtnisleistungen, Denkvermögen, sinnlicher Wahrnehmung und Willensbildung quantifizieren läßt. Neben leichten zeitlichen und situativen Orientierungsstörungen besteht eine Verlangsamung der seelischen Vorgänge. Die Funktionsausfälle sind nur gering ausgeprägt und erst bei genauer Prüfung nachweisbar. Das klinische Bild des mittelschweren Durchgangs-Syndroms (msDS) ist durch die Antriebsminderung, die Verlangsamung und die eingeschränkte Affektivität gekennzeichnet. Die Orientierungsstörungen sind ausgeprägter. Das Gedächtnis, die Merkfähigkeit und das Denkvermögen sind beeinträchtigt. Durch die bestehende Kritischschwäche und die vorliegenden Affektstörungen kann es zum Auftreten produktiver Ausgestaltungen kommen, deren Symptomatik durch die bestehenden Gefühlsstörungen bestimmt wird. Ängstlich getönte Durchgangs-Syndrome sind durch Befürchtungen und beunruhigende Wahngedanken geprägt. Bei gehobenen Gefühlen sind Größenideen möglich. Gelegentlich treten Halluzinationen und illusionäre Verkennungen auf. Unter den unproduktiven Erscheinungsweisen findet sich häufig eine depressive Gemütsverfassung. Im schweren Durchgangs-Syndrom (sDS) sind alle seelisch-geistigen Funktionen erheblich gemindert. Das klinische Bild ist durch die amnestischen Störungen, die Verlangsamung, die Antriebsminderung und die Herabsetzung der affektiven Ansprechbarkeit gekennzeichnet. Die Denkvorgänge sind beeinträchtigt, es liegt ein Absinken der intellektuellen Leistungsfähigkeit vor. Die symptomatologische Ausgestaltung besteht in Gedächtnisstörungen, Konfabulationen, Personen- und Situationsverkennungen, Halluzinationen, illusionären Verkennungen, ängstlichen, depressiven und maniformen Verstimmungen sowie einer motorischen Unruhe, so daß das klinische Bild eines "Delirs" vorliegen kann. In der Bewußtseinsstörung (Btg) ist die Verlangsamung der inneren Abläufe noch stärker ausgeprägt. Der Antrieb, die Willensbildung und das Denken sind in hohem Maße gestört, der Gedankengang wird immer wieder unterbrochen, so daß der Kranke "verwirrt" wirkt. Die bestehende motorische Unruhe führt zur Bettflucht. Die Patienten sind nur noch im personellen Bereich ausreichend orientiert. Mitunter kann eine unbestimmte Angst das erheblich beeinträchtigte Denken

mit wahnhaften Inhalten ausfüllen. Beim Auftreten von Halluzinationen spricht man von einem "Delir" (H.H.WIECK, 1967).

In Übereinstimmung mit G.WIECK 1974 konnte in der Kompensationsphase der AIP bei 12 Patienten das Vorliegen einer Funktionspsychose mit dem Syndrom-Test ausgeschlossen werden. 2 Patienten, bei denen sich Hinweise für das Vorliegen eines leichten Durchgangs-Syndroms ergeben hatten, befanden sich bereits im höheren Lebensalter. Bei 3 Kranken ließen sich die Ausfallspunkte durch Flüchtigkeitsfehler erklären. Diese Ergebnisse bestätigen die Reversibilität der im akuten Schub auftretenden psychischen Störungen, die auch von anderen Autoren betont wurde (GARCIN 1956, GAJDOS und GAJDOS-TÖRÖK 1969). Wie die häufige Verknennung der psychopathologischen Ausgestaltung dieser Funktionspsychosen mit endogenen Psychosen beweist, ist die diagnostische Zuordnung der psychischen Störungen im akuten Schub zum Formenkreis der körperlich begründbaren Psychosen ohne Kenntnis der zugrunde liegenden Stoffwechselstörung oft schwierig. Allerdings können Funktionspsychosen manchmal dem Bild endogener Psychosen völlig gleichen. Weiterhin kommt erschwerend hinzu, daß die im akuten Schub der AIP beinahe obligate Vermehrung der Hämpräkursoren ALA und PBG bei der allgemeinärztlichen oder der internistischen Durchuntersuchung zumeist nicht nachgewiesen wird.

7.2.2.3 "Abnorme" Erlebnisreaktionen

Eine Reihe von Autoren deuteten die psychischen Auffälligkeiten der AIP-Patienten als Ausdruck "gestörter" Erlebnisreaktionen. WALDENSTRÖM faßte 1937 die Porphyrie-Psychose geradezu als ein Musterbeispiel einer mit einer bekannten Stoffwechselstörung kommenden und gehenden Geistesstörung auf. Er glaubte jedoch, daß die eigentümlichen Reaktionsweisen der Patienten während eines Anfalles psychologisch durch die symptomatologische Ausgestaltung mit dem schweren Krankheitsgefühl, den äußerst starken Schmerzzuständen und dem häufig fehlenden ärztlichen Verständnis zu erklären seien. Auch ROTH hielt 1945 die Rolle der "Psycho-

neurose" in der Pathogenese der AIP für bedeutend. ACKNER betonte 1962 den starken Einfluß der AIP auf die Lebenssituation der Patienten. TROSTDORF hielt 1953 das "pseudohysterische Verhalten" dieser Patienten nicht für einen verständlich-reaktiven Folgezustand, sondern für eine durch organ-pathologische Vorgänge bestimmte primäre Krankheitsäußerung. SCHMIDT 1952 hingegen erklärte das "neuropathische Gebaren" mit Schwankungen des Untergrundes im Sinne von Kurt SCHNEIDER, die durch die porphyrische Stoffwechselstörung gegeben seien. Zweifellos sind die psychischen Störungen im akuten Schub überwiegend auf das Vorliegen von Funktionspsychosen zurückzuführen, doch zeigt ein Teil der Patienten auch nach Abklingen der organisch bedingten Funktionspsychosen oder aber in der Kompensationsphase ein Verhalten, welches als psychogen eingestuft werden könnte. Zwei eigene Fälle boten in der Kompensationsphase psychische Auffälligkeiten. Patientin Nr. 5 war wegen Depressionen mehrfach stationär behandelt worden. Vorausgegangen waren insgesamt 10 akute porphyrische Schübe, wobei wegen einer Polyneuropathie ein neunmonatiger Krankenhausaufenthalt erforderlich wurde. Im akuten Schub erfolgten außerdem eine Appendektomie und eine Laparotomie. Die Patientin wirkte subdepressiv, ohne daß Hinweise für eine endogene Psychose oder eine depressiv ausgestaltete Funktionspsychose vorlagen. Auch Patientin Nr. 6 wies eine depressive Stimmungslage und eine deutlich vermehrte Affektlabilität auf. Bei ihr waren vorher 6 akute Schübe aufgetreten, zweimal kam es zur Ausbildung einer Polyneuropathie. Bei 3 weiteren Patientinnen sind in der Vorgeschichte depressive Zustände auch nach Abklingen eines akuten Schubes beschrieben.

Nach Kurt SCHNEIDER 1973 weichen abnorme Erlebnisreaktionen vor allem durch ihre ungewöhnliche Stärke vom Durchschnitt normaler Erlebnisreaktionen ab, wozu auch ihre Inadäquatheit im Verhältnis zum Anlaß zu rechnen ist. Andererseits hängt es oft vom Betrachter und seiner Bewertung der Ursachen ab, ob eine Reaktion als "abnorm" eingestuft wird. Bei den AIP-Patienten ist dabei zu berücksichtigen, daß die Kranken teilweise an Tage bis Wochen anhaltenden stärksten Schmerzen leiden, ohne daß im Rahmen einer

Ausschlußdiagnostik - manchmal bis zur Probelaparotomie - eine somatogene Ursache für die geklagte Symptomatik gefunden wird. Oft vergehen bis zur Stellung der richtigen Diagnose mehrere Jahre, in denen manche der Kranken als Simulanten angesehen werden. Es ist daher verständlich, wenn sich diese Patienten in erhöhtem Maße mit ihren Körperfunktionen beschäftigen und vermehrt über sie besorgt sind, wie die Erhöhung der Werte in der sogenannten Hypochondrie-Skala im MMPI zeigt. Antworten, die eine gehobene Stimmung anzeigen, wurden signifikant weniger gegeben. Im Rohrschach-Verfahren ergaben sich Hinweise für das Vorliegen einer Kontaktstörung, wobei jedoch gleichzeitig rational bedingte Anpassungsbemühungen betont wurden. Bei der Interpretation dieser Befunde ist zu berücksichtigen, daß die klinische Symptomatik bei diesen Patienten im 3. oder 4. Lebensjahrzehnt wie aus heiterem Himmel mit stärksten Schmerzen eintritt, häufig mehrfache längerfristige Krankenhausaufenthalte notwendig werden und die Klagen des Patienten über seine Beschwerden zum Teil nicht gewürdigt werden. Außerdem verbleiben bei über der Hälfte der Kranken mit einer Porphyrie-Polyneuropathie neurologische Störungen im Sinne von motorischen Ausfällen, die zum Teil zu einer Gehbehinderung führen.

7.2.2.4 Defekt-Syndrome bei AIP

Körperlich begründbare Psychosen können in irreversible Erscheinungsweisen einmünden, nämlich in organische Defekt-Syndrome. Sie betreffen in besonderem Maße die Persönlichkeit, die Intelligenz und die Gedächtnisfunktion. Bei der AIP finden sich allerdings nur in seltenen Fällen irreversible Veränderungen im Sinne eines Defekt-Syndroms, während die vollständige Reversibilität der psychischen Auffälligkeiten im akuten Schub mehrfach betont wurde. ACKNER konnte 1962 keine gruppenspezifischen Persönlichkeitsabnormalitäten bei testpsychologischen Untersuchungen an 13 Patienten mit AIP nachweisen. G.WIECK führte 1974 bei 6 AIP-Patienten psychopathometrische Testungen mit dem Defekt-Test nach KINZEL (1973) durch. Diese Methode wurde an Patienten, die eine Hirnkontusion erlitten hatten, zur Quantifizierung bzw. zum Aus-

schluß eines irreversiblen psychischen Defekt-Syndroms entwickelt. Die Autorin vertrat die Auffassung, daß die AIP zu unterschiedlich schweren seelischen Beeinträchtigungen führt, die zwar den klassischen, psychiatrisch bedeutsamen Bildern des Durchgangs-Syndroms und des Defekt-Syndroms ähneln, sie jedoch nicht kopieren. Die "innere Verwandtschaft" dieser seelischen Beeinträchtigungen mit diesen beiden Formenkreisen der körperlich begründbaren Psychosen sei bedeutsamer als der rein reaktive Anteil an Verhaltensweisen auf die Krankheit.

Die von uns mit anderen testpsychologischen Untersuchungsmethoden erhaltenen Ergebnisse bei dem Kollektiv von 17 Patienten mit einer porphyrischen Stoffwechselstörung erbrachten in Übereinstimmung mit den Aussagen von ACKNER keine Hinweise für das Vorliegen abnormer Persönlichkeitsstrukturen oder irreversibler psychischer Störungen im Sinne eines Defekt-Syndroms. Lediglich bei Patientin Nr. 4 lag eine Wesensänderung vor, so daß die Durchführung der Testuntersuchungen nicht möglich war und sie nicht in die Stichprobe einbezogen werden konnte.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß Patienten mit AIP im allgemeinen keine abnorme Persönlichkeitsstruktur aufweisen. Bei etwa 60 % der porphyrischen Krisen treten reversible psychische Störungen in Form von Funktionspsychosen auf, wobei die syndromdynamische Ausgestaltung vom leichten Durchgangs-Syndrom bis zur Bewußtseinstörung oder sogar bis zur Bewußtlosigkeit reichen kann. Irreversible psychische Beeinträchtigungen, nämlich eine Wesensänderung oder ein Defekt-Syndrom, kommen nur in Ausnahmefällen vor. Sowohl im akuten Schub wie auch in der Kompensationsphase können psychische Reaktionsweisen auf diese Erkrankung auftreten, deren Ausprägung unterschiedlich ist. Diese Reaktionsweisen werden oft in Unkenntnis des zugrunde liegenden Stoffwechselleidens als "abnorm" aufgefaßt. Ihre Abgrenzung von der symptomatologischen Ausgestaltung der leichten bzw. mittelschweren Durchgangs-Syndrome kann schwierig sein.

7.2.3 Elektroenzephalographische und echoenzephalographische Untersuchungen

Über EEG-Ableitungen bei AIP-Patienten mit Funktionspsychosen und neurologischen Herdstörungen berichtete eine Reihe von Autoren (OLMSTEAD 1953, DURAN 1955, WEHRLE 1955, HIERONS 1957, FINKELMANN 1958, MAGUN und TÖLKEN 1958, DOW 1961, MATHIAR-VAHAR 1962, REY-BELLET 1964, GREVE 1966, RIDLEY 1969, STEIN und TSCHUDY 1970, REICHENMILLER 1970, HÖRSTRUP 1971, ARNOTT 1973, SCHWARZ und MERTIN 1973, MÜHLER 1976). Die Auswertung der EEG-Befunde von 31 Patienten aus der Literatur ergab in 26 Fällen paroxysmale Dysrhythmien und generalisierte Veränderungen im Sinne einer allgemeinen Verlangsamung bis hin zur schweren Allgemeinveränderung mit langsamen Delta-Wellen. Herdbefunde wurden bei 10 der Kranken beschrieben. Lediglich 4 der EEG-Ableitungen waren nicht sicher als pathologisch zu werten. STEIN und TSCHUDY 1970 fanden bei 14 ihrer 24 Patienten diffuse Veränderungen im Sinne einer unspezifischen Verlangsamung, bei 3 der Kranken bestanden Herdbefunde. ERBSLÖH war 1962 der Meinung, daß während einer porphyrischen Periode regelmäßig eine erhebliche Dysrhythmie mit auffälliger Verlangsamung der Potentiale nachweisbar sei. Diese Veränderungen im EEG zeigen zwar nach Abklingen des akuten Schubes eine rückläufige Tendenz, doch wiesen DOW 1961 sowie STEIN und TSCHUDY 1970 darauf hin, daß derartige Veränderungen auch in der Kompensationsphase weiter bestehen können.

Bei der jetzigen Untersuchung fiel auf, daß lediglich bei 10 der 23 EEG-Ableitungen normale Befunde vorlagen. In dieser Gruppe befanden sich allein 4 der 5 Angehörigen der Klasse II. Betrachtet man die EEG-Befunde der 18 Angehörigen aus der Klasse I, so ergibt sich, daß bei 10 Fällen unspezifisch abnorme Befunde mit einer Instabilität des Grundrhythmus und einer Tendenz zur Verlangsamung vorliegen. Diese unspezifischen Veränderungen sind jedoch noch nicht als pathologisch zu werten und könnten als Ausdruck einer herabgesetzten Vigilanz interpretiert werden. Gegen diese Auffassung spricht jedoch die Tatsache, daß die EEG-Ableitungen von 8 der 10 Patienten dieser Gruppe während eines sta-

tionären Aufenthaltes in unserer Klinik stattfanden, so daß ein Ermüdungseffekt ausgeschlossen werden konnte. Bei Patientin Nr.13 fand sich bereits ein Grenzbefund zur leichten Allgemeinveränderung mit einer leichten intermittierenden Verlangsamung. Eindeutig pathologische Befunde wiesen 3 Patientinnen, 2 davon aus der Klasse I, auf, ohne daß klinisch ein akuter Schub vorlag. Allerdings ist einschränkend hinzuzufügen, daß in einem Fall ein vermutlich nicht auf die Stoffwechselstörung zurückzuführendes Anfallsleiden bestand. Bei den beiden anderen Patientinnen waren jeweils sehr schwere Krankheitsverläufe vorausgegangen. Ebenso wie im akuten Schub gelang es auch in der Kompensationsphase nicht, hochsignifikante Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß der EEG-Veränderungen und der Höhe der PBG- bzw. ALA-Ausscheidung im Urin zu errechnen. Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit den Angaben von REY-BELLET 1964, welcher in der Kompensationsphase auf EEG-Veränderungen in Form von Herdbefunden mit langsamen Wellen oder paroxysmaler Dysrhythmien hinwies. ACKNER gab 1962 an, daß wiederholte EEG-Ableitungen bei diesen Patienten eine verstärkte Unregelmäßigkeit zeigen, wobei der Grundrhythmus zwischen $12 \pm 1/\text{sec.}$ Wellen und $9 \pm 1/\text{sec.}$ Wellen schwanken kann. STEIN und TSCHUDY hingegen fanden 1970 lediglich bei einem von 10 Patienten im symptomfreien Intervall diffuse Auffälligkeiten, während die anderen EEG-Ableitungen normal waren.

Obwohl eine Inkonstanz der Korrelation zwischen den biochemischen Befunden und der Schwere der elektroenzephalographischen Veränderungen sowie der klinischen Symptomatik besteht, werden als Ursache meist toxische Einflüsse angenommen. Allerdings besteht keine Klarheit, ob dafür eine Anreicherung potentiell toxischer Substanzen wie von ALA und PBG im ZNS auf Grund einer vermutlich auch im Nervensystem verminderten URO I-S-Aktivität in Betracht kommt oder ob eine direkte Schädigung des Nervensystems durch die vermehrte Bildung der Hämpräkursoren im akuten Schub verantwortlich ist.

Die echoenzephalographischen Untersuchungen zeigten weder eine Verlagerung des Mittellinien-Echos noch - abgesehen von der Pa-

tiontin Nr. 4 - Hinweise auf das Vorliegen einer Erweiterung des III. Ventrikels.

7.2.4 Die Porphyrie-Polyneuropathie

Über die klinische Symptomatologie der Porphyrie-Polyneuropathie liegen eine Vielzahl von Einzelfall-Darstellungen und eine Reihe ausführlicher Arbeiten vor (MONEDERO 1964, SCHIEFER 1967, NEUNDÖRFER 1974, RIDLEY 1969, 1976). Allerdings besteht keine völlige Übereinstimmung über den pathogenetischen Typ der Neuropathie. Es werden sowohl eine primäre segmentale oder fleckige Demyelinisierung mit sekundärer Axondegeneration als auch eine primäre Degeneration der Achsenzyylinder mit sekundärer diffuser Demyelinisierung diskutiert. So sprachen sich MASON und Mitarb. 1933 sowie SWEENEY und Mitarb. 1970 auf Grund morphologischer Befunde für eine primär axonale Schädigung aus, während GARCIN und LAPRESLE 1950 bzw. GIBSON und GOLDBERG 1956 von einer primär segmentalen Entmarkung bzw. einer Schädigung der Schwannzellen ausgingen. DENNY-BROWN und SCIARRA nahmen 1945 eine primär ischämische Schädigung der Schwannschen Zellen an. CAVANAGH und MELLIICK fanden 1965 keine Zeichen einer primären Demyelinisation, sondern Hinweise auf eine Nerven Degeneration vom sogen. "dying-back-Typ", d.h. eine primär distal lokalisierte Läsion mit retrograder Degeneration. Eine Reduzierung der Vorderhornzellen des Rückenmarks bestand nicht. Wegen dieser unterschiedlichen Auffassungen sollte geprüft werden, ob typische elektrodiagnostische Befunde bei Patienten mit abgelaufener Porphyrie-Polyneuropathie vorliegen, die eine Aussage über den Typ der Nervenläsion erlauben.

Elektromyographische Untersuchungen wurden bei der Porphyrie-Polyneuropathie nur in relativ wenigen Fällen im akuten Schub durchgeführt. MAGUN und TÖLKEN erwähnten 1958 bei einem von 4 Patienten anlässlich einer elektromyographischen Untersuchung etwa 3 bis 4 Monate nach Auftreten der Polyneuropathie das Vorhandensein von Fibrillationspotentialen. RIDLEY 1969 fand bei Untersuchungen an 2 Patienten mit ausgeprägten motorischen Ausfällen Denervationszeichen. Auch REICHENMILLER und ZYSNO (1969)

konnten bei einem Patienten in verschiedenen Muskeln Fibrillationspotentiale mit unterschiedlicher zeitlicher Manifestation nachweisen. STEIN und TSCHUDY berichteten 1970 über 6 Patienten mit akuter oder kürzlich durchgemachter Porphyrrie-Polyneuropathie. Die Autoren stellten in einem Fall Fibrillationspotentiale fest. 4 der Patienten wiesen ein "Denervationsmuster" mit normaler motorischer Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) auf, ein Patient zeigte sowohl ein "Denervationsmuster" als auch eine erniedrigte NLG. MAYTHAM und EALES führten 1971 elektromyographische und neurographische Untersuchungen an 10 AIP-Patienten durch, wobei 6 der Kranken klinisch keine sichere Beteiligung des Nervensystems und normale EMG-Befunde aufwiesen. 4 Patienten boten zum Untersuchungszeitpunkt ausgeprägte Paresen. In 3 Fällen war Spontanaktivität mit Fibrillationspotentialen und positiven Wellen nachweisbar, 4 Kranke zeigten eine Rarefizierung des Innervationsmusters. 3 der 4 Patienten hatten polyphasische oder fragmentierte Aktionspotentiale motorischer Einheiten.

ERBSLÖH berichtete 1962 über Verlaufsuntersuchungen bei Porphyrrie-Polyneuropathie. In den ersten Krankheitstagen habe ein gemischtes, mäßig gelichtetes Aktivitätsmuster bei Innervation vorgelegen, am 12. Krankheitstage seien Fibrillationspotentiale mit positiven Wellen und Muster einzelner Aktionspotentiale nachweisbar gewesen. In der 3. Woche sei eine Zunahme der Fibrillationspotentiale erfolgt. Vereinzelte Faszikulationen wurden als Hinweis auf eine Vorderhornbeteiligung gedeutet. 9 Monate nach Krankheitsbeginn, als bereits eine Rückbildung der klinischen Symptomatik aufgetreten war, seien noch vereinzelt Fibrillationspotentiale, ein gemischtes Innervationsmuster und eine vermehrte Synchronisation aufgefallen. NAGLER führte 1971 bei 4 Patienten mit klinisch ausgeprägten Paresen im Verlauf von 9 Wochen mehrfache Kontrolluntersuchungen durch. In allen Fällen war Spontanaktivität, vorwiegend in Form von Fibrillationspotentialen, nachweisbar, jedoch nach 9 Wochen nur mehr in geringem Ausmaß vorhanden. Zu diesem Zeitpunkt traten allerdings zunehmend polyphasische und amplitudenhohe Aktionspotentiale auf, die als Regenerationszeichen gewertet wurden.

Die EMG-Befunde unserer Patienten stimmten weitgehend mit den neurologischen Gegebenheiten überein. Bei den 7 Kranken mit motorischen Reststörungen nach einer abgelaufenen Polyneuropathie wurden Denervationszeichen unterschiedlicher Ausprägung gefunden. Es fiel auf, daß bei Patienten noch Fibrillationspotentiale und positive sharp waves nachweisbar waren, obwohl die Polyneuropathie bereits viele Jahre zurücklag. Einer der Patienten wies in einigen paralytischen Muskeln eine komplette Denervierung auf. Lediglich bei dem Patienten Nr. 3 zeigten sich neurogene EMG-Veränderungen, die als "Vorderhornaspekt" interpretiert werden könnten. In einigen Fällen fanden sich trotz unauffälliger motorischer Funktion und auslösbaren Reflexen eine geringe Dichteminderung der Aktivität und eine partielle Aufsplitterung bis Polyphasie einzelner Aktionspotentiale motorischer Einheiten als Restzustand der klinisch nicht mehr nachweisbaren Polyneuropathie. Vereinzelt konnten derartige Grenzbefunde auch bei Angehörigen der Klasse II festgestellt werden.

Eine signifikante Herabsetzung der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) wird bei der Polyneuropathie als Zeichen einer segmentalen oder diffusen Demyelinisation angesehen. Allerdings sind als Indiz für eine primäre bzw. bevorzugte Markschädigung nur erhebliche NLG-Verminderungen zu werten, wobei HOPF 1974 Geschwindigkeiten unter 20 m/sec. angibt. Auch bei primär axonaler Schädigung kommt es während der Wallerschen Degeneration zur Verlangsamung der NLG. Nach STRUPPLER und HUCKAUF 1962 liegt die NLG nach einer abgelaufenen Läsion in regenerierten Nervenfasern unter den Norm- bzw. Ausgangswerten. Die Mehrzahl der gemessenen NLG-Werte lag im Normbereich. Im Hinblick auf die nur relativ geringgradig veränderten oder normalen Leitgeschwindigkeiten selbst bei Patienten mit Restparesen ist daher eine primär axonale Schädigung anzunehmen. Dafür spricht auch die in diesen Fällen nachweisbare Deformierung der Muskelreizantworten, wobei als Ausdruck der Verminderung leitfähiger Fasern eine Amplitudenminderung und eine Verbreiterung auftreten. Bei einer primären Demyelinisation wären deutlichere Veränderungen der Leitfunktion zu erwarten.

Andere Autoren fanden bei Untersuchungen im akuten Schub meist nur eine leichte bis mäßiggradige Herabsetzung der NLG. Nach klinischer Rückbildung der Symptomatik kam es in fast allen Fällen zu einer Erholung. Da während einer akuten Attacke außerdem auch normale Leitgeschwindigkeiten mit typisch veränderten Muskelantworten nachweisbar waren, wurden diese Befunde im allgemeinen ebenfalls als Ausdruck einer vorwiegend axonalen Schädigung gedeutet. (RIDLEY 1969, STEIN und TSCHUDY 1970, MAYTHAM 1971). NAGLER hingegen beschrieb 1971 stärkere, wenn auch transitorische Verlangsamungen in der Leitfunktion. Ursächlich nahm er einen toxischen Einfluß zirkulierender Hämpräkursoren auf die dicken, markhaltigen Nervenfasern an.

Die Messung der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit erbrachte keine besonderen Gesichtspunkte. In Übereinstimmung mit dem von REICHENMILLER und ZYSNO 1969 mitgeteilten Fall bestanden bei unauffälligem neurologischen Befund keine Normabweichungen.

Überzeugende Hinweise auf eine Funktionsstörung der peripheren Nerven bei AIP-Patienten ohne Polyneuropathie bzw. bei Angehörigen der Klasse II, die teilweise jahrzehntelang vermehrt Hämpräkursoren im Urin ausschieden, fanden sich nicht. Mit dem Kruskall-Wallis-Test ließ sich lediglich für den N.tibialis ein signifikanter Unterschied der motorischen NLG zwischen AIP-Patienten der Klasse I ohne Polyneuropathie und Angehörigen der Klasse II errechnen. Diese Ergebnisse sind jedoch für eine evtl. vorliegende subklinische Störung nicht beweisend.

Der Frage nach klinisch latenten Normabweichungen gingen auch MUSTAJOKI und SEPPÄLÄINEN 1975 bei Untersuchungen an 25 Patienten nach. Bei 5 der Fälle lag eine Porphyria variegata vor, 9 der 20 AIP-Patienten waren bisher asymptomatisch gewesen, ein Fall wurde lediglich auf Grund seiner Stellung in einem Porphyriker-Stammbaum in die Untersuchungsreihe einbezogen. Die Autoren bestimmten neben der maximalen motorischen NLG speziell die NLG langsam leitender Fasern nach dem Prinzip der partiellen antidromen Blockierung. Sichere Unterschiede der maximalen NLG ließen sich nicht nachweisen, die NLG der langsamen Fasern jedoch war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verschie-

den. Die Autoren vertraten die Auffassung, daß die selektive Reduktion der NLG langsamer Fasern, die auch bei latenten chronischen Bleiintoxikationen gefunden wurde, charakteristisch für eine leichte axonale Polyneuropathie sei. Allerdings sind diese Befunde wegen der unterschiedlichen Zusammensetzung der untersuchten Kollektive und der verschiedenen verwendeten Methoden nicht vergleichbar. Bemerkenswert ist jedoch die Feststellung, daß eine derartige partielle Nervenleitstörung auch bei Personen bestanden haben soll, bei denen im Urin keine vermehrte Exkretion von Hämpräkursoren vorlag.

Die referierten Befunde und die eigenen Untersuchungsergebnisse zeigen, daß bei AIP-Patienten mit manifester Polyneuropathie oder mit Ausfallserscheinungen als Folgen einer abgelaufenen Polyneuropathie neben den Zeichen der Denervation Herabsetzungen der Leitgeschwindigkeit der Nerven in zumeist mäßiger oder leichter und nur selten in starker Ausprägung festzustellen sind. Die Denervationszeichen bestehen in Spontanaktivität, Veränderungen des Innervationsmusters und der Aktionspotentiale im EMG, erhöhten Chronaxien und herabgesetzter Akkommodabilität bei der Reizstromuntersuchung. Sie sind vom Untersuchungszeitpunkt abhängig. Eine stärkere Verlangsamung der NLG ohne klinische Ausfälle und ohne Zeichen eines floriden neurogenen Prozesses wird bei der AIP offensichtlich nicht beobachtet. Dadurch wird die von der Mehrzahl der Autoren heute vertretene Ansicht gestützt, daß bei der porphyrischen Polyneuropathie eine primär axonale Schädigung mit sekundärer Myelinaffektion besteht. Auch nach der Regeneration kann eine leichte bis mäßiggradige Herabsetzung der NLG bestehen, wie an regenerierten Nerven nach verschiedenartigen Läsionen wiederholt gezeigt wurde. Aus den elektrodiagnostischen Befunden läßt sich jedoch nicht ableiten, daß einer Vorderhornschädigung infolge retrograder Degeneration eine wesentliche Bedeutung zukommt. Auch sind keine eindeutig abnormen Veränderungen des EMG und der NLG bei klinisch latenter AIP festzustellen. Grenzwerte oder leicht reduzierte motorische Nervenleitgeschwindigkeiten im N.tibialis besitzen keine sicher pathologische Bedeutung. Einen Grenzbefund stellen ebenfalls die leichte Reduzierung der Aktivitätsdichte bei maxima-

ler Willkürinnervation ohne klinisch faßbare Kraftminderung und die partielle Aufsplitterung bis Polyphasie einzelner Aktionspotentiale motorischer Einheiten dar. Diese Befunde können als Hinweise für eine geringgradige funktionelle Störung angesehen werden, sie sind aber für die praktische Diagnostik und als Beweis für eine "subklinische" Neuropathie nicht hinreichend aussagekräftig. Bezüglich der Streubreite der NLG und der mittels Serienreizung des Nerven geprüften neuromuskulären Übertragung ergaben sich ebenfalls keine typischen Normabweichungen.

7.3. Die ärztliche Führung bei AIP

7.3.1 Betreuung der AIP-Patienten in der Kompensationsphase

Im Vorfeld der ärztlichen Maßnahmen bei AIP-Familien hat die diagnostische Zuordnung der einzelnen Familienmitglieder in die Klassen I bis IV zu stehen. Daraus resultiert eine lebenslange Betreuung und Überwachung sowohl der manifest erkrankten Porphyrie-Patienten wie auch der latenten Träger des genetischen Defektes. Eine Reihe von Punkten besitzt für diesen Personenkreis besondere Wertigkeit.

Die bestehende Medikamentenidiosynkrasie erfordert bei dem behandelnden Arzt genaue Kenntnisse über diejenigen Arzneimittel, die akute Attacken auslösen können. Eine Aufstellung der derzeit bekannten Substanzen wird im Anhang angegeben. Die interindividuelle Empfindlichkeit ist jedoch sehr unterschiedlich. Auch liegen bei einigen Präparaten wie z.B. Pethidin oder Diazepam unterschiedliche Erfahrungen vor.

Die Ausstellung eines Ausweises für Notfallsituationen ist zum Schutz vor möglicherweise nachteiligen Folgen therapeutischer Maßnahmen bei Akutzuständen für alle Familienangehörigen der Klassen I bis III notwendig (Cave Barbiturate zur Narkoseeinleitung!).

Lassen sich operative Eingriffe nicht umgehen, können außer Halothan^(R) alle gängigen Inhalationsmittel zur Narkose verwendet werden. Zur Narkoseeinleitung wird Propanidid empfohlen. Bei einem unserer Patienten mit Porphyria variegata wirkte sich im akuten Schub eine Neuroleptanalgesie mit Fentanyl^(R) nicht negativ aus.

Droperidol zeigt auch im Tierversuch keine induzierende Wirkung auf die ALA-Synthetase (PARIKH und Mitarb. 1975). Unter den Relaxantien wird Succinylcholin als Mittel der Wahl angesehen (LEPINSKIE 1963).

Besondere Bedeutung kommt der genetischen Beratung zu. Für alle Kinder aus der Ehe eines heterozygoten Merkmalträgers mit einer Person ohne diese Erbanlage besteht ein Risiko von 50 %. Die Familienuntersuchungen ergeben eine Penetranz des genetischen De-

fektes von etwa 1 : 1. Die interfamiliäre Expressivität der Erkrankung ist sehr unterschiedlich und wird durch das Alter, das Geschlecht und die Medikamentenidiosynkrasie mitbestimmt. Bei den 22 Familien waren die Klassen I bis III etwa im Verhältnis 1 : 1 : 4 besetzt. Nur jeder 6. Träger des genetischen Defektes hatte bis zum Zeitpunkt der Untersuchung klinische Symptome einer AIP gezeigt. Dieser Anteil läßt sich durch eine gezielte Führung des betroffenen Personenkreises noch verringern. Die Amniozentese ermöglicht durch URO I-S-Aktivitätsbestimmungen an kultivierten Fruchtwasserzellen eine pränatale genetische Diagnostik (SASSA und Mitarb. 1975). Numerische oder strukturelle Chromosomenaberrationen liegen bei AIP-Patienten nicht vor.

Auf Zusammenhänge zwischen Gravidität und dem Auftreten akuter Attacken wurde wiederholt hingewiesen. Nach BRODIE und Mitarb. 1976 bekommen 32 % der Patientinnen mit AIP während einer Schwangerschaft oder im Wochenbett akute Schübe. Das fetale Risiko entspricht dem von Schwangerschaften gesunder Frauen. Über die Einnahme von Ovulationshemmern bestehen unterschiedliche Meinungen. Wie zwei eigene Fälle zeigen, können diese Präparate zweifellos akute Attacken auslösen. Bei sogen. "ovulozyklischen" Verlaufsformen der AIP hingegen ist ein Therapieversuch sinnvoll (HOCEVAR und RAUSCH-STROOMANN 1968, SCHLEY und BOCK 1975, MERTENS und BÖHME 1970).

Eine kohlehydrat- und eiweißreiche Ernährung unter Reduzierung des Fettanteils kann zu einer Verringerung der Hämpräkursorenbildung führen (DOSS und Mitarb. 1971). Reichliche Flüssigkeitszufuhr trägt zur Elimination dieser Substanzen bei.

Streßsituationen, schwere körperliche Belastungen, Gewichtsreduktion mit kohlehydratarmer Kost und Alkoholgenuß können das Auftreten akuter Attacken begünstigen. Eine berufliche Exposition gegenüber möglichen Schadstoffen wie z.B. Bleiverbindungen muß vermieden werden.

Regelmäßige Kontrollen der Exkretion von Hämpräkursoren im Tagesharn sind bei allen Anlageträgern wünschenswert, insbesondere da es bei einem Teil der latenten Träger des genetischen Defektes aus der Klasse III im Laufe des Lebens zu einer vermehrten Aus-

scheidung von Hämpräkursoren kommt, so daß eine Einstufung in die Klasse II notwendig wird. Die dafür verantwortlichen Ursachen lassen sich erst nach Längsschnittbeobachtungen an einer genügend großen Zahl dieser Anlageträger schlüssig analysieren.

7.3.2 Therapeutisches Vorgehen im akuten Schub

Die Prognose der AIP hat sich in den vergangenen Jahrzehnten wesentlich gebessert. DENNY-BROWN und SCIARRA rechneten 1945 noch mit einer Letalität von etwa 50 %. STEIN und TSCHUDY berichteten 1970 über 36 Fälle, von denen lediglich vier verstarben. Nach wie vor stellt jedoch jeder akute Schub eine vitale Gefährdung für den Patienten dar, so daß eine stationäre Behandlung unter den Kautelen einer Intensivstation unbedingt erforderlich ist. Die therapeutischen Möglichkeiten untergliedern sich in zwei Abschnitte, nämlich die Basistherapie und die Zusatztherapie.

Die Basistherapie strebt in erster Linie eine Verminderung der Bildung von Hämpräkursoren durch die Repression der ALA-Synthetase sowie eine Elimination von ALA und PBG an. Die Repression der ALA-Synthetase kann durch die Ausnutzung des sogen. "Glukoseeffektes" erfolgen. Die Glukose wird peroral oder parenteral über den Subklaviakatheter in einer Dosierung von 300 bis 500 g in 24 Stunden zugeführt. Zu beachten ist hierbei, daß ein Teil der Patienten eine diabetische Stoffwechsellaage aufweist (BRUGSCH 1968, 1972). Eine weitere Möglichkeit der Reprimierung der ALA-Synthetase besteht in der intravenösen Applikation von Hämatin-Infusionen (BONKOWSKY und Mitarb. 1971, WATSON und Mitarb. 1973, PETRYKA und Mitarb. 1976). Die klinischen Erfahrungen stützen sich jedoch nur auf die Behandlung weniger Patienten, so daß eine endgültige Wertung noch aussteht. Als weitere Maßnahme wird übereinstimmend die Elimination der Hämpräkursoren ALA und PBG durch die forcierte Diurese empfohlen (HEIMSOTH und Mitarb. 1973). Die Hämodialyse und die Peritonealdialyse sind einander in ihrer Effektivität gleichwertig, doch werden im Gegensatz zur forcierten Diurese dadurch nur relativ geringe Mengen ALA

und PBG eliminiert, so daß diese Verfahren nur beim Vorliegen einer Oligurie oder einer Anurie in Betracht kommen.

Die Zusatztherapie zielt auf die Behandlung der symptomatologischen Ausgestaltung des akuten Schubes ab. Im Hinblick auf die bestehende Medikamentenidiosynkrasie beschränkt sich das therapeutische Spektrum auf eine Reihe bewährter Medikamente, die nicht zu einer Induktion der ALA-Synthetase führen.

Bei Schmerzzuständen eignen sich Salicylate sowie synthetische Opiate oder Morphin bzw. Morphinderivate. Kontraindiziert sind Pethidin, Pyrazolon-Abkömmlinge und barbiturathaltige Schmerzmittel. Pentazocin soll ebenfalls zu akuten Attacken geführt haben. Unruhige Patienten lassen sich durch Chlorpromazin, Paraldehyd, Chloralhydrat, Reserpin oder Distraneurin^(R) sedieren. Die oft 8 oder 10 Tage andauernde Obstipation kann mit pflanzlichen Laxantien, Einläufen oder Neostigminbromid angegangen werden. Bei dem häufig initial auftretenden Erbrechen ist Triflupromazin indiziert. Bei Tachykardie und Hypertonie hat sich die Gabe von Beta-Rezeptorenblockern bewährt (SCHLEY und Mitarb. 1970, SCHWARZ und MERTIN 1973). Besondere Schwierigkeiten können bei der Therapie zerebraler Krampfanfälle auftreten, da die meisten der gängigen Antiepileptika wie beispielsweise Barbiturate, Hydantoine und Methsuximid kontraindiziert sind (MAGNUSSEN und Mitarb. 1975). Die in etwa 10 % der Fälle im akuten Schub auftretenden generalisierten Krampfanfälle können mit Distraneurin^(R) behandelt werden. Bei einem Teil der Anfälle wurden als Ursache Störungen des Elektrolyt-Haushaltes in Form einer inadäquaten ADH-Sekretion mit Hyponatriämie angenommen und Spironolacton verabreicht. Bei häufigeren Anfällen wird eine Therapie mit Bromiden empfohlen. Eine unserer Patientinnen zeigte bei einem Behandlungsversuch mit Ergenyl^(R) über einen längeren Zeitraum keine ungünstigen Nebenwirkungen.

Die häufig akut verlaufende Porphyrie-Polyneuropathie ist mit einer Letalität von 30 bis 50 % behaftet. Ein Drittel der Todesfälle geht auf das Auftreten von Lungenembolien zurück. Das Schwergewicht der Behandlung ist deshalb auf eine früh-

zeitige Thrombose- bzw. Embolieprophylaxe auszurichten. Neben physikalischen Maßnahmen erfolgt die Heparinisierung unter Kontrolle der Thrombinzeit. Bei rezidivierenden Embolien sind die partielle Ligatur der unteren Hohlvene mit einem Teflonclip oder das Einsetzen eines Mobin-Uddin-Schirmfilters angezeigt (DRUSCHKY und Mitarb. 1974). Das Auftreten von Schluck- und Atemlähmungen erfordert den Einsatz der modernen Intensivtherapie mit endonasaler Langzeitintubation, assistierender bzw. kontrollierter Beatmung und Überwachung der vitalen Parameter.

Zusammenfassung

In der Einführung wurden die pathophysiologischen Vorstellungen der akuten intermittierenden Porphyrie (AIP) dargelegt. Der primäre genetische Defekt besteht in einer Verminderung der Uroporphyrinogen I-Synthetase (URO I-S)-Aktivität in der Leber und anderen Körpergeweben. Es erfolgten zunächst Bestimmungen der URO I-S-Aktivität im Vollblut bei einem Vergleichskollektiv von 207 Personen. Als Median errechnete sich eine Enzymaktivität von 0,82 U/l. Eine Abhängigkeit von Alter oder Geschlecht bestand nicht. In Zusammenarbeit mit mehreren Kliniken in der BRD wurden bei 53 Patienten mit einer porphyrischen Stoffwechselstörung im Blut Aktivitätsmessungen der URO I-S durchgeführt. Der Median betrug 0,43 U/l. Mit der Perzentiltechnik ließ sich als Grenzwert eine Enzymaktivität von 0,65 U/l festsetzen. Oberhalb dieses Wertes ist nicht mehr vom Vorliegen einer AIP auszugehen.

Quantitative Messungen der Hämpräkursoren Delta-Aminolaevulinsäure (ALA) und Porphobilinogen (PBG) im Tagesharn und Bestimmungen der URO I-S-Aktivität im Vollblut bei 253 Mitgliedern aus 22 AIP-Familien zeigten, daß eine Einteilung der Familienangehörigen in 4 verschiedene Klassen möglich ist. Die Klasse I kennzeichnet Patienten mit klinisch manifester AIP, bei denen erniedrigte URO I-S-Aktivitäten und eine vermehrte Exkretion von ALA und PBG vorliegen. Die Angehörigen der Klasse II weisen ebenfalls eine Verminderung der URO I-S-Aktivität auf, die PBG-Ausscheidung im Urin ist stets, die ALA-Exkretion nur bei 30 % der Patienten erhöht. Die klinische Symptomatik der AIP fehlt jedoch. In Klasse III werden die Familienangehörigen eingestuft, deren Enzymaktivität unterhalb des Grenzwertes von 0,65 U/l liegt, ohne daß im Urin ein erhöhter Gehalt an Hämpräkursoren nachweisbar ist. Ihr Anteil beträgt etwa ein Drittel der Familienmitglieder. Mit den bisher gebräuchlichen Verfahren konnten diese latenten Träger nicht erfaßt werden. Die Klasse IV beinhaltet die Familienangehörigen, bei denen sich keine Hinweise für das Vorliegen einer porphyrischen Stoffwechselstörung ergeben.

Die Besetzung der Klassen I bis III entspricht etwa dem Verhältnis 1 : 1 : 4, wobei in Klasse I das weibliche Geschlecht überwiegt. Die Verteilung zwischen den Trägern des genetischen Defektes und den Angehörigen der Klasse IV stimmt innerhalb der Familien mit den Erwartungen des autosomal-dominanten Erbganges überein. Die Expressivität der Stoffwechselstörung weist interfamiliäre Unterschiede auf.

Nur bei jedem sechsten Anlageträger waren bisher klinische Symptome der AIP aufgetreten.

Die Ergebnisse zeigen, daß die URO I-S-Aktivitätsbestimmung ein standardisiertes und normiertes Verfahren mit hoher frühdiagnostischer Validität zur Erfassung der Träger des genetischen Defektes in AIP-Familien darstellt. Die diagnostische Spezifität dieser Enzymbestimmung wurde durch Aktivitätsmessungen an Patienten mit Porphyria variegata, Porphyria cutanea tarda und an Kranken mit verschiedenen neuropsychiatrischen und internistischen Leiden nachgewiesen.

Psychiatrische Explorationen in Verbindung mit testpsychologischen Untersuchungen in der Kompensationsphase der AIP ergaben keine Hinweise auf das Vorliegen gruppenspezifischer abnormer Persönlichkeitsstrukturen. Bei 60 % der porphyrischen Krisen traten reversible Funktionspsychosen auf. Die syndromdynamische Ausgestaltung kann vom leichten Durchgangs-Syndrom bis zur Bewußtseinstörung reichen. Irreversible psychische Beeinträchtigungen kommen nur in Ausnahmefällen vor. "Abnorme" Reaktionsweisen auf die Erkrankung sind möglich.

Während im akuten Schub im EEG Allgemeinveränderungen und fokale Herdstörungen häufig sind, fanden sich bei EEG-Ableitungen an 23 Patienten in der Kompensationsphase in 3 Fällen eindeutig pathologische Befunde. Weitere 10 EEG-Ableitungen waren abnorm, jedoch nicht sicher pathologisch. Zwischen dem Ausmaß der EEG-Veränderungen und der ALA-Ausscheidung im Tagesharn bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$). Eine Korrelation zur täglichen PBG-Exkretion fand sich nicht.

Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit abgelaufener Porphyrie-Polyneuropathie ließen sich klinisch motorische Ausfallserscheinungen nachweisen. Die elektromyographischen Untersuchungen und die Bestimmungen der Nervenleitfunktion bei 20 Patienten mit einer porphyrischen Stoffwechselstörung bestätigten die Ansicht, daß der Porphyrie-Polyneuropathie eine primär axonale Schädigung mit sekundärer Myelinaffektion zugrunde liegt. Beweisende Befunde für eine "subklinische" Polyneuropathie ergaben sich nicht.

Die ärztliche Führung dieser Patienten und ihrer Familien wirft besondere Probleme auf. Die diagnostische Zuordnung ist durch die Vielfältigkeit der symptomatologischen Ausgestaltung der AIP erschwert, so daß im Vorfeld der ärztlichen Maßnahmen Familienuntersuchungen mit URO I-S-Bestimmungen im Blut zur Erfassung der Träger des gene-

tischen Defektes zu stehen haben. Die Arzneimittel und Substanzen, die wegen der bestehenden Medikamentenidiosynkrasie den akuten Schub auslösen können, sind angegeben.

Therapeutisch kommt während der porphyrischen Krise als Basistherapie die Repression der ALA-Synthetase durch Glukose oder Hämatin in Betracht. Die Zusatztherapie richtet sich nach der klinischen Ausgestaltung. Eine Besserung der Prognose dieser Erkrankung kann durch eine zentrale Erfassung und eine gezielte Führung des betroffenen Personenkreises im Rahmen einer Porphyrrie-Beratungsstelle erreicht werden.

L i t e r a t u r

- Ackner, B., J.E.Cooper, C.H.Gray, M.Kelly: Acute porphyria: A neuropsychiatric and biochemical study. J.psychosom.Res.6 (1962) 1
- Arnott, G., P.Lehembre, P.Lambert, F.Dequiedt: Porphyrie aigue intermittente à manifestations cerebrales. Lille méd.17 (1972) 857
- Becker, J., H.Esser: Zur Klinik der Porphyrie. Dtsch.Z.Nervenheilk.173 (1955) 359
- Becker, D., D.Viljoen, S.Kramer: The inhibition of red cell and brain ATPase by delta-aminolaevulinic acid. Biochim.biophys.Acta(Amst.)225 (1971) 26
- Becker, D.M., J.D.Viljoen, S.Kramer: Porphyrin precursors and their effects in vitro on some aspects of nerve function. In: M.Doss (ed.): Porphyrins in Human Diseases. 1 st Int.Porphyrin Meet. Freiburg/Br. 1975. Karger, Basel 1976,163
- Benton, A.L.: Benton-Test-Handbuch. Deutsche Bearb.: O.Spreen. 4., erg.Aufl., Huber, Bern 1972
- Berlin, N.I., A.Neuberger, J.J.Scott: The metabolism of delta-aminolaevulinic acid. Biochem.J.64 (1956) 80
- Böcker, F.: Eine Methode zur genaueren Erfassung von Bewußtseinstörungen und Durchgangs-Syndromen. Schweiz. Arch.Neurol.Psychiat.88 (1961) 332
- Bogorad, L.: Enzymatic mechanisms in porphyrin synthesis: possible enzymatic blocks in porphyria. Ann.New York Acad.Sci. 104 (1963) 676
- Bogorad, L.: The enzymatic synthesis of porphyrins from porphobilinogen. I.Uroporphyrin I. II.Uroporphyrin III. III.Uroporphyrinogens as intermediates. J.biol.Chem. 233 (1958) 501, 510, 516
- Bonkowsky, H.L., D.P.Tschudy, A.Collins, J.Doherty, J.Bossenmaier, R.Cardinal, C.J.Watson: Repression of the overproduction of porphyrin precursors in acute intermittent porphyria by intravenous infusions of hematin. Proc.nat.Acad.Sci.(Wash.) 68 (1971) 2725
- Brickenkamp, R.: Test d 2 Aufmerksamkeits-Belastungstest. Hogrefe, Göttingen 1972
- Brodie, M.J., A.D.Beattie, M.R.Moore, A.Goldberg: Pregnancy and hereditary hepatic porphyria. In: M.Doss (ed.): Porphyrins in Human Diseases. 1 st Int.Porphyrin Meet.Freiburg/Br.1975, Karger, Basel 1976, 251

- Brugsch, J.: Die klinische Bedeutung der Porphyrrien. Z.klin.Chem.klin.Biochem.6 (1968) 42
- Brugsch, J., E.Höppner, H.Strehl: Infusionstherapie der Krise bei akuter Porphyrrie.Münch.med.Wschr.115 (1972) 288
- Buchthal, F., A.Rosenfalck: Evoked action potentials and conduction velocity in human sensory nerves.Brain Res. 3 (1966) 1
- Burchardt, U., T.Wichmann, K.Zernahle: Chromosomenveränderungen bei der akuten intermittierenden Porphyrrie. Klin.Wschr. 46 (1968) 438
- Carrère, J.: Des manifestations neuropsychiatriques des porphyries.Thèse de Medecine, Toulouse 1961
- Cavanagh, J.B., R.S.Mellick: On the nature of the peripheral nerve lesions associated with acute intermittent porphyria. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 28 (1965) 320
- Cavanagh, J.B., A.R.Ridley: The nature of the neuropathy complicating acute intermittent porphyria.Lancet (1967) 1023
- Davis, J.R., S.L.Andelman: Urinary delta-aminolevulinic acid (ALA) levels in lead-poisoning. A modified method for the rapid determination of urinary ALA using disposable ion-change chromatography columns.Arch.enviroenn.Hlth. 15 (1967) 53
- Dean, G.: The porphyrias. A story of inheritance and environment. Pitman, London 1963
- Denny-Brown, D., D.Sciarra: Changes in the nervous system in acute porphyria.Brain 68 (1945) 1
- Doss, M.: Über die Porphyrinsynthese in der Leberzellkultur unter der Einwirkung von Pharmaka und Steroiden. Z.klin.Chem.klin.Biochem. 7 (1969) 133
- Doss, M.: Studies on the metabolism of 5-aminolaevulinic acid and porphobilinogen in human erythrocytes in acute intermittent porphyria. Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem. 354 (1973) 860
- Doss, M.: Metabolism of delta-aminolaevulinic acid and porphobilinogen in human erythrocytes in acute intermittent porphyria.Enzymes 16 (1973) 343
- Doss, M., W.Meinhof: Differenzierung hepatischer Porphyrinurien. Dtsch.med.Wschr.96 (1971) 1006

- Doss, M., P.Nawrocki, A.Schmidt, G.Strohmeyer, R.Egbring, G.Schimpff, W.Döller, G.Korb: Einfluß von Diät, Glycin und Alkohol auf die Porphyrinurie bei chronischer hepatischer Porphyrie. Dtsch.med.Wschr.96 (1971) 1229
- Doss, M., A.Schmidt: Qualitative Bestimmung von Delta-Aminolävulininsäure und Porphobilinogen im Urin mit Ionenaustauschchromatographie-Fertigsäulen. Z.klin.Chem. 9 (1971) 99
- Doss, M., A.Schmidt: Zwei Suchteste für Porphyrien. Z.klin.Chem. klin.Biochem.10 (1972) 230
- Doss, M., E.Schermuly: Urinary porphyrin excretion pattern and isomer distribution of I and III in human porphyrin disorders. In: M.Doss (ed.): Porphyrins in Human Diseases. 1st Int.Porphyrin Meet. Freiburg/Br. 1975. Karger, Basel 1976, 189
- Doss, M., E.Schermuly, D.Look, H.Henning: Studies on the metabolism of delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen in liver biopsies from patients with acute intermittent porphyria and chronic hepatic porphyrias. In: M.Doss (ed): Porphyrins in Human Diseases. 1st Int. Porphyrin Meet. Freiburg/Br. 1975. Karger, Basel 1976, 205
- Dow, R.S.: The electroencephalographic findings in acute intermittent porphyria. Electroenceph. clin.Neurophysiol. 13 (1961) 425
- Druschky, K.-F.: Die akute intermittierende Porphyrie - Klinik und Praxis, (Autorreferat), Münch. med.Wschr. 118 (1976) 721
- Druschky, K.-F., H.W.Baenkler, J.Teuber, K.H.Schaller: Diagnostische Möglichkeiten bei manifester und latenter akuter intermittierender Porphyrie. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Stoffwechselkrankheiten, Lübeck-Travemünde, 1976
- Druschky, K.-F., K.A.Flügel: Elektroenzephalographische Befunde bei der akuten intermittierenden Porphyrie. 21.Jahrestagung der Deutschen EEG-Gesellschaft, Bremen 1976
- Druschky, K.-F., K.H.Schaller: Frühdiagnostik und präventiv-medizinische Maßnahmen bei akuter intermittierender Porphyrie. Kongreß der Deutschen gesellschaft für Neurologie, Hamburg 1975
- Druschky, K.-F., K.H.Schaller: Intensivtherapie und Prävention bei akuter intermittierender Porphyrie. Intensivmedizin (im Druck)

- Druschky, K.-F., K.H.Schaller: Diagnostische Kriterien und neuropsychiatrische Leitsymptome der akuten intermittierenden Porphyrrie. Ergebnisse einer Feldstudie. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 82 (1976) 668
- Druschky, K.-F., K.H.Schaller, K.A.Flügel: Zur klinischen Problematik der Porphyrrie-Polyneuropathie. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 83 (1977) 1067
- Druschky, K.-F., K.H.Schaller, H.Kammerer: Die Bestimmung der Uroporphyrinogen I-Synthetase im Vollblut - eine Methode zur Diagnostik und Früherkennung der akuten intermittierenden Porphyrrie. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 81 (1975) 1459
- Druschky, K.-F., K.H.Schaller, G.Ulrich: Diagnostische und therapeutische Aspekte der akuten intermittierenden Porphyrrie. Inn.Med. 2 (1974) 92
- Druschky, K.-F., G.Ulrich: Thromboembolische Komplikationen bei Polyneuropathien vom Verlaufstyp Guillain-Barré. Intensivmedizin 12 (1975) 397
- Duran, P., J.Vailhe, P.Judeau, P.Juillet, J.Bernet, J.Gilbert: zit. nach J.Rey-Bellet 1964
- Dyck, P.J., E.H.Lambert: Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. Arch.Neurol.(Chic.) 18 (1968) 603
- Elder, G.H., C.H.Gray, D.C.Nicholson: The porphyrias: a review. J.clin.Path. 25 (1972) 1013
- Erbslöh, F.: Neurologische Aspekte der akuten Porphyrrie. Gastroenterologia 97 (1962) 384
- Feldmann, D.S., R.D.Levere, J.S.Lieberman, R.A.Cardinal, C.J.Watson: Presynaptic neuromuscular inhibition by porphobilinogen and porphobilin. Proc.nat. Acad. Sci. (Wash.) 68 (1971) 383
- Finkelmann, J.: Acute intermittent porphyria with convulsions. J.Amer.med.Ass. 166 (1958) 1588
- Flügel, K.A., K.-F.Druschky: Electromyogram and Nerve Conduction in Patients with Acute Intermittent Porphyria. J.Neurol. 214 (1977) 267
- Gajdos, A., M.Gajdos-Török: Porphyrines et Porphyrries. Biochimie et Clinique. Masson, Paris 1969
- Garcin, R.: Manifestations nerveuses des porphyries. Canad.med.Ass.J. 75 (1956) 973
- Garcin, R., J.Lapresle: Manifestations nerveuses des porphyries. Sem. Hôp. Paris 26 (1950) 3404
- Gibson, J.B., A.Goldberg: The neuropathy of acute porphyria. J.Path. Bact. 71 (1956) 495

- Gibson, Q.H., D.C.Harrison, D.A.D.Montgomery: A case of acute porphyria. *Brit.med.J.*1 (1950) 275
- Goldberg, A.: Acute intermittent porphyria. A study of 50 cases. *Quart.J.Med.*110 (1959) 183
- Goldberg, A., W.D.M.Paton, J.W.Thompson: Pharmacology of the porphyrins and porphobilinogen. *Brit.J.Pharmacol.* 9 (1954) 91
- Granick, S.: Induction of the synthesis of delta-aminolevulinic acid synthetase in liver parenchyma cells in culture by chemicals that induce acute porphyria. *J.biol.Chem.*238 (1963) 2247
- Granick, S.: The induction in vitro of the synthesis of delta-aminolevulinic acid synthetase in chemical porphyria: A response to certain drugs, sex hormones and foreign chemicals. *J.Biol.Chem.* 241 (1966) 1359
- Granick, S., A.Kappas: Steroid induction of porphyrin synthesis in liver cell culture. I. Structural basis and possible physiological role in the control of heme formation. *J.biol.Chem.*242 (1967) 4587
- Granick, S., S.Sassa, J.L.Granick, R.D.Levere, A.Kappas: Assays for porphyrins, delta-aminolevulinic acid-dehydratase, and porphobilinogen synthetase in microliter samples of whole blood: Applications to metabolic defects involving the heme pathway. *Proc.nat.Acad.Sci. (Wash.)* 69 (1972) 2381
- Granick, S., H.G.Van den Schrieck: Porphobilinogen and delta-aminolevulinic acid in acute porphyria. *Proc.Soc. Exp. Biol.Med.* 88 (1955) 270
- Gray, C.H., A.Kulczycka, D.C.Nicholson, L.A.Magnus, C.Rimington: Isotope studies on a case of erythropoietic protoporphyria. *Clin.Sci.* 26 (1964) 7
- Greve, W.: Beitrag zu den neuropsychiatrischen Verlaufsformen der akuten intermittierenden Porphyrie. *Nervenarzt* 37 (1966) 545
- Grogg, E.: Zur Frage der nervösen Veränderungen bei akuter Porphyrie. *Schweiz.Arch.Neurol. Psychiat.* 67 (1951) 292
- Günther, H.: Die Hämatoporphyrie. *Dtsch.Arch.klin.Med.* 105 (1912) 89
- Hartung, H.G.: Der Beitrag der klinischen Psychologie im Rahmen des forensisch-psychiatrischen Gutachtens. In: G.Eisen (Hrsg.): *Handwörterbuch der Rechtsmedizin für Sachverständige und Juristen*, Bd.III, Enke, Stuttgart 1976

- Hathaway, S.R., J.C.McKinley: MMPI Saarbrücken, Handbuch zur deutschen Ausgabe des Minnesota Multi-phasic Personality Inventory. Bearb.von O.Spreen, Hg. Psychologisches Institut der Universität des Saarlandes (E.E.Boesch) Huber, Bern, Stuttgart 1963
- Heilmeyer, L., R.Clotten: Zur biochemischen Pathogenese der Porphyria acuta intermittens. Klin.Wschr.47 (1969) 71
- Heimsoth, V.H., V.Hocevar, C.Graffe: Zur Therapie der akuten intermittierenden Porphyrie. Verh.dtsch.Ges. inn.Med. 79 (1973) 743
- Hierons, R.: Changes in the nervous system in acute porphyria. Brain 80 (1957) 176
- Hocevar, V., J.-G.Rausch-Stroomann: Zur Frage der Behandlung der akuten intermittierenden Porphyrie mit Ovulationshemmern (Untersuchungen von Delta-Aminolävulinsäure, Porphobilinogen und der Gesamtporphyrinausscheidung). Klin.Wschr. 46 (1968) 1114
- Hörstrup, P.: Akute Porphyrie mit initialer zerebraler Symptomatik. Fortschr.Neurol.Psychiat. 39 (1971) 19
- Hopf, H.C.: Impulsleitung im peripheren Nerven. In: H.C.Hopf, A.Struppler (Hrsg.): Elektromyographie. Lehrbuch und Atlas. Thieme, Stuttgart 1974
- Jarret, A., C.Rimington, D.A.Willoughby: Delta-aminolaevulinic acid and porphyria. Lancet I (1956) 125
- Kaelbing, R., J.B.Craig, B.Pasamanick: Urinary porphobilinogen. Results of screening 2500 psychiatric patients. Arch.gen.Psychiat. 5 (1961) 494
- Kappas, A., H.L.Bradlow, P.N.Gillette, T.F.Gallagher: Abnormal steroid hormone metabolism in the genetic liver disease acute intermittent porphyria. Ann. N.Y.Acad.Sci. 179 (1971) 611
- Kappas, A., H.L.Bradlow, P.N.Gillette, T.F.Gallagher: Studies in porphyria. I.A defect in the reductive transformation of natural steroid hormones in the hereditary liver disease, acute intermittent porphyria. J.exp.Med. 136 (1972) 1043
- Kappas, A., H.L.Bradlow, P.N.Gillette, R.D.Levere, T.F.Gallagher: A defect of steroid hormone metabolism in acute intermittent porphyria.Fed.Proc.31 (1972) 1293
- Kinzel, W., U.Schmid: Psychopathometrie des organischen Defektsyndroms. In: H.H.Wieck (Hrsg.): Angewandte Psychopathometrie.Janssen-Symposien, Bd.8,Düsseldorf 1973

- Kostrzewska, E.M.: Incidence and clinical problems of acute intermittent porphyria in Poland. In: M.Doss (ed.): Porphyrins in Human Diseases. 1 st Int.Porphyrin Meet.Freiburg/Br. 1975. Karger, Basel 1976, 255
- Kramer, S., D.Viljoen, D.Becker, J.Metz: A possible explanation for the neurological disturbances in the porphyrias. S.Afr.med.J.17 (1971) 103
- Kreimer-Birnbaum, M., M.J.Tomio: Studies on uroporphyrinogen synthetase from human erythrocytes. In: M.Doss (ed.): Porphyrins in Human Diseases. 1 st Int.Porphyrin Meet. Freiburg/Br. 1975, Karger, Basel 1976, 182
- Kurashima, Y., N.Hayashi, G.Kikuchi: zit. n.D.P.Tschudy u. H.L. Bonkowsky 1972
- Lascelles, J.: The synthesis of porphyrins and bacteriochlorophyll by cell suspensions of Rhodospseudomonas spheroides. Biochem.J.62 (1956) 78
- Lehnert, G., K.H.Schaller, D.Szadkowski: Eine zuverlässige Schnellmethode zur Bleibestimmung in kleinen Blutmengen. Z.klin.Chem.klin.Biochem. 7 (1969) 310
- Lepinskie, F.F.: Porphyria as a problem in anaesthesia. Can. Anaesth. Soc. 10 (1963) 286
- Loosli-Usteri, M.: Praktisches Handbuch des Rohrschach-Tests. Huber, Bern, Stuttgart 1961
- Loots, J.M., D.M.Becker, B.J.Meyer, N.Goldstuck, S.Kramer: The effect of porphyrin precursors on monosynaptic reflex activity in the isolated hemisectioned frog spinal cord. Neural Transmission 36 (1975) 71
- Ludwig, G.D., I.S.Epstein: A genetic study of two families having the acute intermittent type of porphyria. Ann.intern.Med. 55 (1961) 81
- Magnussen, C.R., J.M.Doherty, R.A.Hess, D.P.Tschudy: Grand mal seizures and acute intermittent porphyria. The problem of differential diagnosis and treatment. Neurology 25 (1975) 1121
- Magun, R., O.Tölken: Beitrag zum neurologischen Bild der akuten Porphyrie. Medizinische 18 (1958) 754

- Mahood, W.H., J.H.Killough: Acute intermittent porphyria. A clinical and laboratory study of a large family. *Ann.int.Med.* 64 (1966) 259
- Marcus, R.J., L.Wetterberg, A.Yuwiler, W.D.Winters: Elektroencephalographic and behavioral effects of experimental porphyria in the rat. *Electroenceph. clin.Neurophysiol.*, 29 (1970) 602
- Markovitz, M.: Acute intermittent porphyria: A report of five cases and a review of the literature. *Ann. intern.Med.* 41 (1954) 1170
- Markovitz, M.: Chromogens in the urine of normal individuals and of epileptic patients which react with Ehrlich's aldehyde reagent. *J. Lab.clin.Med.* 50 (1957) 367
- Mason, V.R., C.Courville, E.Ziskind: The porphyrins in human disease. *Medicine(Baltimore)* 12 (1933) 355
- Matiar-Vahar, H.: Ein Polyneuritis-Längsschnitt bei einer akuten Porphyrie. *Nervenarzt* 33 (1962) 227
- Mauzerall, D., S.Granick: The occurrence and determination of delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen in urine. *J.biol.Chem.* 219 (1956) 435
- Maytham, D.V., L.Eales: Electrodiagnostic findings in porphyria. *Afr.med.J.* 17 (1971) 99
- Mertens, H., H.Böhme: Der Einfluß von Ovulationshemmern auf die Porphyria acuta intermittens. *Zschr.inn.Med.* 25 (1970) 226
- Meyer, U.A.: Intermittent acute porphyria. *Enzyme* 16 (1973) 334
- Meyer, U.A.: Intermittierend akute Porphyrie. Klinische Bedeutung der verminderten Aktivität der Uroporphyrinogen-I-Synthetase. *Schweiz.med. Wschr.* 104 (1974) 1874
- Meyer, U.A., H.S.Marver: Intermittent acute porphyria (IAP): Clinical demonstration of a genetic defect in porphobilinogen (PBG) metabolism. *Clin.Res.* 19 (1971) 398
- Meyer, U.A., J.D.Maxwell: Mechanism of drug sensitivity in hepatic porphyria. In: M.Doss (ed.): *Porphyrins in Human Diseases*. 1st Int.Porphyrin Meet. Freiburg/Br. 1975. Karger, Basel 1976, 1
- Meyer, U.A., R.Schmidt: Hereditary hepatic porphyrias. *Fed.Proc.* 32 (1973) 1649
- Meyer, U.A., L.J.Strand, M.Doss, A.C.Rees, H.S.Marver: Intermittent acute porphyria. Demonstration of a genetic defect in porphobilinogen metabolism. *New Engl.J.Med.* 286 (1972) 1277

- Miyagi, K., R.Cardinal, J.Bossenmaier, C.J.Watson: The serum porphobilinogen and hepatic porphobilinogen deaminase in normal and porphyric individuals. *J.Lab.clin.Med.* 78 (1971) 683
- Monedero, C.: Beitrag zur Kenntnis der Ätiologie und formalen Pathogenese der Polyneuritiden unter besonderer Berücksichtigung der porphyrischen, diabetischen und idiopathischen Formen. Diss., Köln 1964
- Moore, M.R., F.B.McGillion, A.Goldberg: Some pharmacological and behavioral effects of delta-aminolaevulinic acid. In: M.Doss (ed.): *Porphyria in Human Diseases*. 1 st Int.Porphyrin Meet. Freiburg/Br. 1975, Karger, Basel 1976, 148
- Mühler, E.: Diagnostische und therapeutische Probleme bei akuter intermittierender Porphyrie. *Nervenarzt* 47 (1976) 126
- Mustajoki, P., A.M.Seppäläinen: Neuropathy in latent hereditary hepatic porphyria. *Brit.Med.J.* 2 (1975) 310
- Nagler, W.: Peripheral neuropathy in acute intermittent porphyrias. *Arch.phys.Med.* 52 (1971) 426
- Nesbitt, S.: Acute porphyria. *J.Amer.med.Ass.* 124 (1944) 286
- Neundörfer, B.: Differentialtypologie der Polyneuritiden und Polyneuropathien. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1973
- Olmstead, E.G.: The neuropsychiatric aspects of abnormal porphyrin metabolism. *J.nerv.ment.Dis.* 117 (1953) 300
- Oomen, L.: Acute intermittent porphyria (a case report). *E.Afr.med.J.* 50 (1973) 660
- Parikh, R.K., M.R.Moore: Anaesthetics in porphyria: Intravenous induction agents. *Brit.J.Anaesth.* 47 (1975) 907
- Pentschew, A.: Porphyrien. In: W.von Scholz (Hrsg.): *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Bd.XIII/2B.Springer, Berlin 1958
- Petryka, Z.J., G.J.Dhar, J.Bossenmaier: Hematin clearance in porphyria. In: M.Doss (ed.): *Porphyria in Human Diseases*. 1 st Int.Porphyrin Meet. Freiburg/Br. 1975. Karger, Basel 1976, 259
- Ravn, J.C.: Guide to the standard progressive matrices. Lewis, London 1958

- Reichenmiller, H.E., E.A.Zysno: Neuropsychiatrische Störungen bei vier Fällen von akuter intermittierender Porphyrrie. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 75 (1969) 748
- Reichenmiller, H.E.: EEG-Befunde bei akuter Porphyrrie. Z.EEG-EMG 1 (1970) 48
- Rey-Bellet, J.: L'EEG dans la porphyrie aigue intermittente. Schweiz.med.Wschr. 94 (1964) 1134
- Ridley, A.: The neuropathy of acute intermittent porphyria. Quart.J.Med. 38 (1969) 307
- Ridley, A.: Porphyric neuropathy. In: P.J.Dyck, P.K.Thomas, E.H.Lambert (eds.): Peripheral Neuropathy, Vol. II. Saunders, Philadelphia, London, Toronto 1975
- Röth, F., S.Lehrl: Eine mehrdimensionale Selbstbeurteilungsskala zur Schmerzerfassung. Arzneimittelforschung (Drug Research) 23 (1973) 997
- Roth, N.: The neuropsychiatric aspects of porphyria. Psychosom.Med. 7 (1945) 291
- Sachs, L.: Angewandte Statistik. 4.Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1974
- Saint, E.G., D.H.Curnow: Porphyria in Western Australia. Lancet 1962 I, 133
- Sassa, S., S.Granick, D.R.Bickers, H.L.Bradlow, A.Kappas: A microassay for uroporphyrinogen I synthetase, one of three abnormal enzyme activities in acute intermittent porphyria, and its application to study of the genetics of this disease. Proc.nat.Acad.Sci. (Wash.) 71 (1974) 732
- Sassa, S., S.Granick, D.R.Bickers, R.D.Levere, A.Kappas: Studies on the inheritance of human erythrocyte 5-aminolaevulinate dehydratase and uroporphyrinogen synthase. Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem. 354 (1973) 859
- Sassa, S., S.Granick, D.R.Bickers, D.R.Levere, A.Kappas: Studies on the inheritance of human erythrocyte delta-aminolaevulinate dehydratase and uroporphyrinogen synthetase. Enzyme 16 (1973) 326
- Sassa, S., J.L.Granick, S.Granick, A.Kappas, R.D.Levere: Microassay for human erythrocyte delta-aminolevulinat dehydratase (ALA-D) and uroporphyrinogen synthetase (URO-S) and their applications to genetic studies. Fed.Proc. 32 (1973) 565

- Sassa, S., G.Solish, R.-D.Levere, A.Kappas: Expression of the gene defect of acute intermittent porphyria in cultured skin fibroblasts and amniotic cells: prenatal diagnosis of the porphyric trait. *J.Exp.Med.* 142 (1975) 722
- Schiefer, R.: Beitrag zur Klinik der Porphyrie-Polyneuritis. Diss., Köln 1967
- Schiefer, W., E.Kazner: Klinische Echo-Encephalographie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1967
- Schiele, R., K.-F.Druschky, K.-H.Schaller: Einfache fluorimetrische Methode zur Bestimmung der Uroporphyrinogen I-Synthetase in den Erythrozyten. *Z.klin.Chem.klin.Biochem.* 13 (1975) 241
- Schley, G., K.D.Bock: Persistierende arterielle Hypertonien unter Behandlung mit Ovulationshemmern bei akuter intermittierender Porphyrie. *Verh.dtsch. Ges. inn.Med.* 81 (1975)
- Schley, G., K.D.Bock, V.Hocevar, P.Merguet, J.-G.Rausch-Stroomann, E.Schröder, H.J.Schümann: Hochdruck und Tachykardie bei der akuten intermittierenden Porphyrie. *Klin.Wschr.* 48 (1970) 36
- Schmid, R.: Hepatische Porphyrien. In: *Hepatologie. Literarischer Schnelldienst* Dr.Falk, Freiburg 1975
- Schmid, R., S.Schwartz, C.J.Watson: Porphyrin content of bone marrow and liver in the various forms of porphyria. *Arch. intern. Med.* 73 (1954) 167
- Schmidt, P.R.: Neurologische und psychische Störungen bei Porphyriekrankheiten. *Fortschr.Neurol. Psychiat.* 20 (1952) 422
- Schneider, K.: Klinische Psychopathologie. 10.unv.Aufl., Thieme, Stuttgart 1973
- Scholnick, P., H.Marver, R.Schmid: Erythropoietic protoporphyria: evidence for multiple sites of excess porphyrin protoporphyrin formation. *J.clin. Invest.* 50 (1971) 203
- Schultz, J.H.: Thesis. Univ.Greifswald 1874. zit. nach G.Dean 1963
- Schwanitz, G., K.-F.Druschky, K.-H.Schaller: Chromosomenuntersuchungen bei Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie (in Vorbereitung)
- Schwarz, D., J.Mertin: Die Anwendung von Propranolol bei der akuten intermittierenden Porphyrie. *Nervenarzt* 44 (1973) 648
- Shanley, B.C., J.J.F.Taljaard, W.M.Deppe, S.M.Joubert: Delta-amino-laevulinic acid in acute porphyria. *S.Afr.med.J.* 46 (1972) 84

- Shanley, B.C., V.A. Percy, A.C. Neethling: Neurochemistry of acute porphyria - experimental studies. In: M. Doss (ed.): Porphyrins in Human Diseases. 1 st Int. Porphyrin Meet. Freiburg/Br. 1975. Karger, Basel 1976, 155
- Sørensen, A.W., T.K. With: Persistent pareses after porphyric attacks. Acta med. scand. 190 (1971) 219
- Stein, J.A., D.P. Tschudy: Acute intermittent porphyria. Medicine (Baltimore) 49 (1970) 1
- Strand, L.J., B.F. Felsher, A.G. Redeker, H.S. Marver: Heme biosynthesis in intermittent acute porphyria. Decreased hepatic conversion of porphobilinogen to porphyrins and increased delta-aminolevulinic acid synthetase activity. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 67 (1970) 1315
- Strand, L.J., J. Manning, H.S. Marver: The induction of delta-aminolevulinic acid synthetase in cultured liver cells: the effects of end-product and inhibitors of heme synthesis. J. biol. Chem. 247 (1972) 2820
- Strand, L.J., U.A. Meyer, B.F. Felsher, A.C. Redeker, H.S. Marver: Decreased red cell uroporphyrinogen I synthetase activity in intermittent acute porphyria. J. clin. Invest. 51 (1972) 2530
- Strohmeyer, G.: Behandlung der Hämochromatose und Porphyrie Med. Welt (N.F.) 25 (1974) 1911
- Struppler, A., H. Huckauf: Propagation velocity in regenerated motor nerve fibers. Electroenceph. clin. Neurophysiol., Suppl. 22 (1962)
- Sweeney, V., M.A. Pathak, A.K. Asbury: Acute intermittent porphyria. Increased ALA-synthetase activity during an acute attack. Brain 93 (1970) 369
- Taddeini, L., C.J. Watson: The clinical porphyrias. Sem. Haemat. 5 (1968) 335
- Thomas, P.K.: The morphological basis for alterations in nerve conduction in peripheral neuropathy. Proc. R. Soc. Med. 64 (1971) 295
- Thomas, P.K., T.A. Sears, R.W. Giliatt: The range of conduction velocity in normal motor nerve fibers to the small muscles of the hand and foot. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 22 (1959) 175
- Trostdorf, E.: Vegetativ-thalamische Erscheinungen bei akuter Porphyrie. Dtsch. Z. Nervenheilk. 170 (1953) 130
- Trux, F., K. Großmann, I. Giegler: Die akute intermittierende Porphyrie (eigene Beobachtungen in einer Familie). Zschr. ärztl. Fortbild. 65 (1971) 185

- Tschudy, D.P.: Acute intermittent porphyria. Sem.Haemat. 5 (1968) 370
- Tschudy, D.P., H.L.Bonkowsky: Experimental porphyria. Fed.Proc.31 (1972) 147
- Tschudy, D.P., M.G.Perlroth, H.S.Marver, A.Collins, G.Hunter,, M. Recheigl: Jr.: Acute intermittent porphyria: The first "overproduction disease" localised to a specific enzyme.Proc.nat.Acad.Sci.(Wash.) 53 (1965) 841
- Tschudy, D.P., F.H.Welland, A.Collins, G.W.Hunter Jr.: The effect of carbohydrate feeding on the induction of delta-aminolevulinic acid synthetase. Metabolism 13 (1964) 396
- Valentin, H., K.H.Schaller: Die Aspekte der Präventivmedizin heute und morgen. Technicon-Symposium, Frankfurt 1974
- Waldenström, J.: Studien über Porphyrie. Acta med.scand., Suppl. 82 (1937)
- Waldenström, J.: Neurological symptoms caused by so called acute porphyria. Acta psychiat.neurol. scand. 14 (1939) 375
- Waldenström, J.: The porphyrias as inborn errors of metabolism. Amer.J.Med. 22 (1957) 758
- Waldenström, J., B.Haeger-Aronsen: Das klinische und biochemische Bild bei den verschiedenen Porphyrien. Münch. med.Wschr. 106 (1964) 1833
- Waldenström, J., B.Haeger-Aronsen: The porphyrias: A genetic problem. In: A.G.Steinberg u.A.G.Bearn (eds): Progress in medical genetics, Vol. V. Grune and Stratton, New York, London 1967, 58
- Watson, C.J., G.J.Dhar, I.Bossenmaier: Effect of hematin in acute porphyric relapse. Ann.int.Med. 79 (1973) 80
- Watson, C.J., P.T.Lowry, R.Schmid, V.E.Hawkinson, S.Schwartz: Manifestations of different forms of porphyria in relation to chemical findings. Trans.Ass.Am.Phycns. 64 (1951) 345
- Wechsler, D.: Die Messung der Intelligenz Erwachsener. Huber, Bern, Stuttgart 1956
- Wehrle, J.: Akute Porphyrie mit besonderer klinischer Symptomatik (Myasthenie, Anfallsgeschehen, Guillain-Barrésches Liquorsyndrom). Nervenarzt 26 (1955) 69
- Weingarten, K.: Über einen Fall von Porphyrie. Wien.klin. Wschr. 62 (1950) 575

- Wetterberg, L.: A neuropsychiatric and genetical investigation of acute intermittent porphyria. Svenska Bokförlaget, Stockholm 1967
- Wichmann, T., U.Burchardt, K.Zernahle, G.Schwartz: Genetische Probleme der akuten intermittierenden Porphyrie. Zschr.inn.Med.28 (1973) 232
- Wieck, G.: Die akute intermittierende Porphyrie: Psychopathologische Symptomatik und psychopathometrische Ergebnisse. Diss., Bonn 1974
- Wieck, H.H.: Lehrbuch der Psychiatrie. Schattauer, Stuttgart 1967
- Wieck, H.H.: Neuropsychiatrie in der Praxis. 2.verb.Aufl., Schattauer, Stuttgart, New York 1974
- With, T.K.: Acute intermittent porphyria: Family studies on the excretion of PBG and delta-ALA with ion exchange chromatography. Z. clin.Chem. clin.Biochem. 1 (1963) 134
- With, T.K.: Hereditary hepatic porphyrias. Acta med. scand. 186 (1969) 117

A N H A N G

K a s u i s t i k

Patient Nr. 1 (1,II/1)

Anamnese: Herr J.B., geboren im Jahre 1921, war von 1950 bis 1956 als Hilfsarbeiter in der Farbindustrie tätig. Seit 1957 intermittierende Rotfärbung des Urins. Bei einer nervenfachärztlichen Untersuchung im Jahre 1963 bot er ein "neurasthenisches" Bild. 1966 Klagen über Kraftlosigkeit in beiden Kniegelenken. Von orthopädischer Seite wurde das Vorliegen einer Polyneuropathie diskutiert. In den folgenden Jahren Auftreten einer Paraspastik mit Beeinträchtigung des Gehvermögens. Eine stationäre Untersuchung in einer auswärtigen Klinik ergab 1967 die Diagnose einer AIP. 1968 kurzzeitig Abdominalkoliken, danach 2 Jahre lang vorwiegend Dunkelfärbung des Urins. Ausschuß einer Bleivergiftung. 1974 wurde in Hinblick auf den klinischen Befund neben der bestehenden Stoffwechselstörung eine Encephalomyelitis disseminata festgestellt. In den letzten Jahren keine klinischen Symptome der AIP, lediglich wiederholt Rotfärbung des Urins.

Neurologischer Befund: Paraspastik, links stärker als rechts ausgeprägt, mit deutlicher Erhöhung des Muskeltonus an den unteren Extremitäten. An der Innenseite des rechten Unterschenkels Pelzigkeitsgefühl. Beineigenreflexe beiderseits gesteigert. Rossolimo links positiv. Deutliche vegetative Zeichen.

Psychischer Befund: Unauffällig.

Patient Nr. 2 (2,III/15)

Anamnese: Frau E.W. wurde 1927 geboren. Nach einer Kropfoperation im Jahre 1962 traten akut starke, 8 bis 10 Tage andauernde Schmerzen im Bereich des Abdomens mit Erbrechen auf. Nach einer gynäkologischen Untersuchung erfolgte eine operative Antefixation des Uterus und die Entfernung einer kleinen Ovarialzyste. Postoperativ Unruhezustände mit psychischen Auffälligkeiten, Sprachstörungen, achttägiger Obstipation und Nachlassen der Kraft. 1964 erneut stationäre Behandlung wegen eines ileusartigen Bildes mit Übelkeit, Erbrechen und Leibschmerzen im gesamten Bauchbereich unter der Diagnose einer Pankreatitis. Durch die Bestimmung der Hämpräkursoren wurde eine AIP festgestellt. Eine Funktionspsychose mit "Verwirrtheit" bildete sich unter konservativer Therapie zurück. 1965 nach der Einnahme von 2 Drag. Optalidon^(R) wiederum Übelkeit und Schmerzen im Abdominalbereich. Nach stationärer Aufnahme in einem auswärtigen Krankenhaus kam es zu Benommenheit, erheblicher Verlangsamung und wechselnd stark ausgeprägten Unruhezuständen. Vollständige Rückbildung der Symptomatik. Seither außer rezidivierenden Kopfschmerzen keine Behinderung in dem Beruf als Zahnarzthelferin.

Neurologischer Befund: Leichte Myogelosen im Schulter-Nackengebiet, geringgradige vegetative Zeichen.

Psychischer Befund: Unauffällig.

EMG: In Arm- und Beinmuskeln teilweise polyphasische Aktionspotentiale motorischer Einheiten; minimale Lichtung des Innervationsmusters, überwiegend normal. Motorische NLG normal.

Patient Nr. 3 (10,II/1)

Anamnese: Frau E.B., eine im Jahre 1916 geborene Buchhalterin, bekam 1955 akut anhaltende Schmerzen in der Nabelgegend, Appetitlosigkeit und Obstipationsneigung. Der Urin verfärbte sich rot. Nach Aufnahme in einem auswärtigen Krankenhaus Vorbereitung zur Cholezystektomie. Weiterbestehen der starken Schmerzen, Auftreten einer Tetraparese und einer Funktionspsychose mit Unruhe, Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderung. Sicherung der Diagnose einer AIP nach Verlegung in eine medizinische Universitätsklinik. Rückbildung der Paresen. In den Jahren 1956, 1958, 1961 und 1964 erneut in stationärer Behandlung. Weitere akute Schübe nach grip-palen Infekten 1968 mit einem depressiv getönten Durchgangssyndrom und 1970 mit einer besonders an den Armen ausgeprägten Tetraparese. 1972 Schmerzen und Hitzegefühl im gesamten Abdomen mit einem Maximum in der Umbilikalgegend sowie Schlaflosigkeit, Müdigkeit und Appetitlosigkeit. 1974 und 1975 ebenfalls akute Schübe mit Abklingen der Symptomatik unter konservativer Behandlung.

Neurologischer Befund: Leichte Paresen der Fingerspreizer sowie der Hand- und Fußextensoren beiderseits, geringgradige Atrophie der Mm.interossei beiderseits.

Psychischer Befund: Unauffällig.

EMG: In beiden Mm.tibiales ant. etwas reduziertes Innervationsmuster; vereinzelt Polyphasie der Aktionspotentiale. Handmuskeln (M.abd.poll.brev.) ohne Abweichungen. Motorische NLG normal. Zur Erregung der Nerven relativ hohe Reizstärke erforderlich. Muskelsummenpotentiale des M.abd.hall. (N.tibialis) und des M.abd.dig. V (N.ulnaris) aufgesplittet und von relativ niedriger Amplitude. Bei Anwendung von Reizserien leichter Anstieg der Amplituden mit Reizfrequenzen über 10 Hz. Motorische Chronaxie mit 2,2 msec leicht erhöht, im M.ext.dig. (1,2 msec) gerade oberhalb der Normgrenze, in den übrigen Muskeln normal.

Patient Nr. 4 (21.III/7)

Anamnese: Frl. A.S., eine im Jahre 1926 geborene Patientin, erkrankte nach der Pubertät an einem Anfallsleiden und erhielt jahrelang Comital(R) L. 1958 wurde ein endosellärer Tumor bestrahlt. Bereits zu diesem Zeitpunkt war im Pneumenzephalogramm ein erheblicher Hydrocephalus internus nachweisbar. 1967 Auftreten von Schmerzzuständen im Bereich des Rückens und des Abdomens mit Erbrechen, Gewichtsverlust und Auftreten einer Funktionspsychose mit depressiver Ausgestaltung. 1969 erneuter Schub mit generalisierten Krampfanfällen, Bewußtseinstörung und Adynamie. 1970 Polyneuropathie mit Tetraparese, generalisierten Krampfanfällen und einer Funktionspsychose. 1971 erneut Ausbildung einer Polyneuropathie mit reversiblen psychischen Störungen. 1975 stationäre Behandlung in einem auswärtigen Krankenhaus wegen eines religiösen Wahnsystems und einer Polyneuropathie.

Neurologischer Befund: Maximale Paresen der Fußheber und der Fibularisgruppe. Atrophische Lähmungen der kleinen Handmuskeln. Paresen der Fingerextensoren, Thenar- und Hypothenarmuskeln. Mittelgradige Paresen der Knie- und Zehenbeuger. Steppergang beiderseits. ASR beiderseits erloschen.

Psychischer Befund: Epileptische Wesensänderung, weitschweifig, sprunghaft, haftend, sich aufdrängend und ständig kritisierend. Déjà-vécu-Erlebnisse.

EMG: Komplette Denervation des M.tibialis ant. beiderseits und nahezu vollständige Denervation des M.fibularis long.beiderseits. Hier nur ein einzelnes polyphasisches Potential bei einem Innervationsversuch. Rarefiziertes Muster in den Hand- und Unterarmmuskeln sowie den Beugemuskeln der unteren Extremitäten. Polyphasie der Aktionspotentiale. Motorische NLG im N.medianus rechts herabgesetzt, geringgradig auch im N.ulnaris links. Veränderung des Muskelpotentials. N.peroneus beiderseits nicht erregbar. Sensible Chronaxien an den oberen und unteren Extremitäten unauffällig.

Patient Nr. 5

Anamnese: Frau M.H., eine 1946 geborene Hausfrau, bekam seit dem 21.Lebensjahr insgesamt zehn akute Schübe mit Abdominalkoliken, Funktionspsychosen und einer Polyneuropathie. 1970 erfolgte eine Appendektomie. Postoperativ entwickelte sich das Bild eines "akuten Abdomens" mit starken Schmerzen im Oberbauch sowie Stuhl- und Harnverhaltung. Bei der Laparotomie ergab sich kein pathologischer Befund. Postoperativ wiederum Auftreten einer Polyneuropathie mit neunmonatiger Krankenhausbehandlung. In den letzten Jahren wiederholt depressive Verstimmungen.

Neurologischer Befund: Hochgradige Lähmungen der Fußheber beiderseits, mäßige Paresen der Fingerspreizer und Fingerstrecke sowie der Thenarmuskeln. Eigenreflexe auslösbar. Keine Sensibilitätsstörungen.

Psychischer Befund: Psychomotorik etwas verhalten. Nur geringgradig ausgeprägte depressive Verstimmung.

EMG: Stark ausgeprägte Spontanaktivität mit Fibrillationspotentialen im M.tibialis ant., der Extensorengruppe und den Mm. fibulares. Rarefizierung des Innervationsmusters, Polyphasie der Potentiale. In den Zehenextensoren komplette Denervation. Motorische NLG: N.peroneus nicht bestimmbar, N.tibialis verlangsamt mit erniedrigtem Muskelpotential, N.medialis ebenfalls verlangsamt. Vermehrte Streubreite der NLG im N.ulnaris.

Patient Nr. 6 (17,III/1)

Anamnese: Frau G.N., geboren im Jahre 1939, erkrankte 1958 an plötzlich auftretenden starken Schmerzen im Abdominalbereich, die etwa 10 Tage lang anhielten. Zusätzlich traten Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust auf. Die Patientin wurde als "Simulantin" betrachtet. 1964 kam es nach gelegentlicher Einnahme von Melabon(R)-Tabletten zu Schmerzen im Rücken, im Oberbauch und im Unterleib mit dumpfem, anhaltenden Charakter. Wegen einer "Pankreatitis" erfolgte eine stationäre Behandlung. Trotz Verabreichung stark wirkender Analgetika Weiterbestehen der Schmerzen. Dunkelfärbung des Urins, Auftreten einer Tetraparese mit Sensibilitätsstörungen am Stamm. Psychisch depressiv und affektilabil. Diagnosestellung durch PBG-Nachweis im Urin. 1965 nach dem Genuß von Wein erneut akuter Schub mit Abdominalkoliken, depressiver Verstimmung und Suizidgedanken. 1967 bei einer weiteren akuten Attacke kurzdauernde Bewußtlosigkeit und anschließend leichte Hemiparese links. 1970 und 1971 jeweils Schlaflosigkeit, Kraftlosigkeit am gesamten Körper, inneres Zittern, Unruhe, Angst, Appetitlosigkeit, leichte Paresen der linksseitigen Extremitäten und Rotfärbung des Urins. Seither trat kein akuter Schub mehr auf.

Neurologischer Befund: Mäßige Paresen der Fuß- und Zehenheber links, rechts nur leichte Paresen. Kniebeuger und Fingerspreizer beiderseits ebenfalls leicht paretisch. Beineigenreflexe nicht auslösbar. Sockenförmige Hypaesthesia beiderseits. Vibrationsempfinden an den Großzehen beiderseits gestört. Vegetative Zeichen.

Psychischer Befund: Vermehrte Affektilabilität, subdepressiv.

EMG: Spontanaktivität von Fibrillationspotentialen und Faszikulationen im M.quadriceps fem., vereinzelt auch im M.tibialis ant., M.gastrocnemius und M.ext.dig. Rarefiziertes

Innervationsmuster und zum Teil hohe Potentiale bis 10 mV (Gigantentyp) im M.quadriceps fem. Motorische NLG im N. peroneus und N.tibialis relativ niedrig (Grenzwert), dazu relativ niedriges und breites mehrphasisch verformtes Muskelpotential. Keine Veränderung der Potentialamplituden durch Serienreize verschiedener Frequenzen. Motorische Chronaxien um 1 msec, im M.fibularis long. mit 5 msec erhöht.

Patient Nr. 7

Anamnese: Frau H. St. wurde 1939 geboren. Seit dem 17. Lebensjahr wiederholtes Auftreten kolikartiger Schmerzen im Abdominalbereich mit Dunkelfärbung des Urins. 1972 akuter Schub mit Abdominalkoliken. Verstärkung der Symptomatik nach Gabe von Spasmo-Cibalgin^(R) und Gelonida^(R)-Tabletten. Funktionspsychose mit achttägiger Erinnerungslücke. Bis zur Diagnosestellung Verknennung als "Simulantin". Seither häufig Rückenschmerzen und gelegentlich Rotfärbung des Urins.

Neurologischer Befund: Unauffällig.

Psychischer Befund: Unauffällig.

EMG: Keine Normabweichungen. Motorische NLG normal, ebenso die Muskelpotentiale. Sensibles NAP und sensible NLG des N. medianus unauffällig. Potentialamplitude um 20 uV, Latenz 2,4 msec, NLG 68 m/sec Finger-Handgelenk und 65,2 m/sec Finger-Oberarm.

Patient Nr. 8 (2,III/2)

Anamnese: Bei dem im Jahre 1920 geborenen ehemaligen Waldarbeiter Herrn J. Sch. erfolgte 1948 eine Appendektomie. Postoperativ bestanden die kolikartigen Abdominalschmerzen fort. Außerdem traten starke Kreuzschmerzen auf. In der Folgezeit verspürte er mit einer gewissen Periodizität Schmerzen in Ober- und Unterbauch mit Ausstrahlungen in den Rücken, Brechreiz und Obstipation. Mehrfach ambulante Behandlung wegen Duodenalulcera. 1965 nach Abdominalkoliken und Obstipation stationäre Aufnahme in einem auswärtigen Krankenhaus. Im Hinblick auf eine röntgenologisch nachweisbare Stenose des Dickdarmes sollte eine Probelaaparotomie durchgeführt werden. Während der Operationsvorbereitung trat nach wochenlang anhaltender Rotfärbung des Urins unter der Gabe von Buscopan^(R) eine Tetraparese mit Beteiligung der Atemmuskulatur auf. Einweisung in unsere Klinik zur diagnostischen Abklärung. Zum Aufnahmezeitpunkt

mittel- bis hochgradige, an den oberen Extremitäten stärker ausgeprägte Tetraparese mit Beteiligung der Atemmuskulatur. Keine psychischen Auffälligkeiten. Urin burgunderrot gefärbt, Schwartz-Watson-Test positiv. Porphobilinogen im Urin erhöht. Vollständige Rückbildung der Lähmungen. In den folgenden Jahren häufig Schmerzen wechseln der Intensität im epigastrischen Winkel mit Ausstrahlung in die linke Brustseite und gürtelförmig bis zum Rücken. Seit 1966 Berufsunfähigkeitsrente.

Neurologischer Befund: Leichte, sockenförmige Hypaesthesia beiderseits, Vibrationsempfinden an beiden Großzehen und Sprunggelenken erloschen. Leichte Zeichen einer vegetativen Labilität.

Psychischer Befund: Unauffällig.

EMG: Keine Spontanaktivität. Geringgradige Lichtung des Innervationsmusters (Beinmuskeln und Fingerextensoren) und partiell Polyphasie der Aktionspotentiale motorischer Einheiten. Motorische NLG im N.peroneus relativ niedrig, sonst im Normbereich. Muskelsummenpotential für den N.peroneus niedriger und mehrphasisch. An den unteren Extremitäten geringe Amplitudenzunahme bei Serienreizung mit Impulsen über 10 Hz. Sensible Chronaxie am Fußrücken links relativ hoch (2 bis 4 msec), sonst unter 1,0 msec. NLG des N. medianus distal 60,0 m/sec, des N.ulnaris 57 m/sec.

Patient Nr. 9 (12,III/2)

Anamnese: Frau A.F., eine 1945 geborene Lehrerin, bekam 1966 nach einer Tonsillektomie und der Applikation von Analgetika starke Leibscherzen mit einer Rotfärbung des Urins. Die Schmerzen konnten fast zwei Wochen lang nicht wesentlich beeinflußt werden. Danach entwickelte sich eine hochgradige Tetraparese. Die Rückbildung der Lähmungen dauerte mehrere Monate. Durch die Bestimmung der Hämpräkursoren im Urin wurde die Diagnose einer AIP gestellt. 1968, nach der Geburt eines gesunden Sohnes, Versorgung der Episiotomie in Narkose, 11 Tage später wiederum Abdominalkoliken, Rotfärbung des Urins und wochenlang anhaltende Depressionen mit Suizidgedanken. Vorübergehend Auftreten einer Bewußtseinsstörung. In den folgenden Jahren etwa 20 akute Schübe unterschiedlicher Intensität. Ein Schub sei nach Einnahme von 2 Tabletten Aspirin^(R) aufgetreten. Frau F. ist derzeit als Fachlehrerin mit voller Stundenzahl tätig.

Neurologischer Befund: Unauffällig

Psychischer Befund: Verminderte Belastbarkeit

Patient Nr. 10

Anamnese: Frau M.F., eine 1934 geborene Hausfrau, bekam 1972 und 1973 jeweils einen akuten Schub mit Abdominalkoliken, Rotfärbung des Urins, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation sowie Gewichtsverlust. Eine Funktionspsychose bestand nicht, eine Polyneuropathie wurde nicht nachgewiesen.

Neurologischer Befund: Unauffällig

Psychischer Befund: Unauffällig

EMG: Unauffällig (M.tibialis ant., M.gastrocnemius, M.quadriceps fem., Handmuskeln). Motorische NLG, distale Latenzen und Muskelpotentiale im Normbereich. Motorische Chronaxien alle unter 1,0 msec; Akkomodabilität normal.

Patient Nr. 11 (18, III/4)

Anamnese: Frau P.Sch., eine 1933 geborene Hausfrau, bekam seit dem 20. Lebensjahr in jährlichen Abständen nach Einnahme von Medikamenten gegen Erkältungskrankheiten Bauchschmerzen. Im Herbst 1974 nach Verabreichung von Novalgin^(R) und Refagan^(R) sehr starke kolikartige Leibschmerzen. Unter Applikation von Spasmo-Cibalgin^(R)- Supp und Buscopan^(R)-Supp. Intensitätszunahme der Schmerzen mit dunkelroter Verfärbung des Urins, Brechreiz, Erbrechen, Obstipation, Sinustachykardie und Auftreten einer Funktionspsychose mit Verwirrtheit und Halluzinationen. Stationäre Behandlung und diagnostische Abklärung in einer auswärtigen Klinik. Rückbildung der Symptomatik unter konservativer Behandlung innerhalb von 14 Tagen. Jetzt noch intermittierend Rückenschmerzen und gelegentlich Rotfärbung des Urins.

Neurologischer Befund: Unauffällig

Psychischer Befund: Unauffällig

Patient Nr. 12

Anamnese: Der 1930 geborene Herr J.T. bekam 1969 erstmals einen akuten Schub mit Abdominalschmerzen, Erbrechen, Obstipation und Schlaflosigkeit. Nach Entlassung aus dem Krankenhaus Auftreten einer Funktionspsychose mit einer Erinnerungslücke. Diagnosestellung nach Aufnahme in einer auswärtigen Universitäts-Klinik. Wegen Paresen an den unteren Extremitäten und Sensibilitätsstörungen 5 Monate lang in stationärer Behandlung. 1971 und 1973 akute Schübe mit abdomineller Symptomatik. Außerdem Klagen über häufige Übelkeit.

Neurologischer Befund: Unauffällig

Psychischer Befund: Vermehrte Affektlabilität, verminderte Belastbarkeit.

EMG: Keine Normabweichungen. (M.tibialis ant., M.quadriceps fem.) Motorische NLG im N.tibialis niedrig (39 m/sec), ansonsten normal. Sensibles NAP des N.medianus normal, Latenz Mittelfinger-Handgelenk 3,4 msec, sensible NLG 57,4 m/sec. Proximal kein NAP erhältlich. N.tibialis (Großzehe-Malleolus int.) 35,7 m/sec.

Patient Nr. 13 (6,II/1)

Anamnese: Frau K. St., geboren im Jahre 1936, bemerkte seit 1973 wiederholt eine Dunkelfärbung des Urins. Intermitierende Schmerzen im rechten Mittel- und Unterbauch sowie in der Kreuzbeingegend, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und eine depressive Stimmungslage führten zur stationären Aufnahme in einem auswärtigen Krankenhaus. Trotz Verabreichung erheblicher Analgetika-Mengen ließen die Schmerzen erst nach zweiwöchiger Behandlung nach. Entlassung mit den Diagnosen "Pyelonephritis, depressive Verstimmung, Verdacht auf Hepatopathie". Zuhause Auftreten einer Funktionspsychose mit optischen und akustischen Halluzinationen. Außerdem Erbrechen, Übelkeit und Appetitlosigkeit. Wegen einer Tetraparese mit Hirnnerventeiligung Aufnahme in einem auswärtigen Nervenkrankenhaus. Als auslösende Ursache für die Polyneuropathie wurde eine Hyperthyreose angenommen und eine thyreostatische Therapie veranlaßt. Anfang 1975 wochenlang andauernde Abdominalkoliken von großer Intensität, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen in beiden Nierenlagern, der Gesäßregion und an beiden Oberschenkeln, sowie Dunkelfärbung des Urins. Wegen der bestehenden "Makrohämaturie" Einweisung in eine urologische Abteilung und Diagnosesicherung der AIP durch die Bestimmung der Hämpräkursoren. Nach Absetzen der vorher verabreichten Analgetika bzw. Spasmolytika (Novalgin^(R), Fortral^(R), Valoron^(R), Baralgin^(R) u.a.) rasches Abklingen der Schmerzattacken.

Neurologischer Befund: Leichte Schwäche der Handmuskeln beiderseits und der Fingerextensoren rechts. Vegetative Zeichen.

Psychischer Befund: Einfach strukturiert.

EMG: Im M.abductor dig.V und im M.adductor poll.rechts Spontanaktivität mit Fibrillationspotentialen und positiven sharp waves. Rarefizierung des Innervationsmusters und Polyphasie. Links geringere Rarefizierung, ebenfalls in den Muskeln der unteren Extremitäten (M.fibularis long., M.tibialis ant., M.biceps fem.). Motorische NLG im N.ulnaris rechts reduziert auf 26,1 m/sec; im Sulcusbereich um 43 m/sec. Links motorische NLG im Normbereich. In den übrigen Nerven ebenfalls normale Werte.

Patient Nr. 14 (16,II/2)

Anamnese: Bei der 1942 geborenen Frau U.P. waren erstmals 1968 Rückenschmerzen mit Ausstrahlungen in den Unterleib und zur Brust aufgetreten. Die wegen sehr starker Abdominalkoliken durchgeführten quantitativen Bestimmungen der Hämpräkursoren im Harn erbrachten erhöhte Werte. Rückbildung der Symptomatik innerhalb von 14 Tagen. Nach Therapie einer Tonsillitis im Jahre 1969 mit Iversal^(R) und Beromycin^(R) wiederum Abdominalkoliken und Rotfärbung des Urins. Wegen einer Tetraparese mit Beteiligung der Atemmuskulatur, einer Fazialismundast-Schwäche beiderseits und Sensibilitätsstörungen am Rumpf und den Extremitäten Aufnahme in einer auswärtigen Nervenkl. Einmaliger generalisierter Krampfanfall. Rückbildung der Lähmungen innerhalb von Monaten. 1971 erneut stationäre Behandlung wegen Schmerzen im Unterleib, im Rücken und unterhalb des rechten Rippenbogens, Unruhe und Schlaflosigkeit. Seither weitgehende Beschwerdefreiheit. Der Großvater väterlicherseits sei an einer "Bleivergiftung" verstorben.

Neurologischer Befund: Hochgradige Paresen der Peroneasmuskeln beiderseits, Fußheber hochgradig paretisch (rechts Paresegrad 1-2, links 3), Paralyse des M. extensor hall. rechts. M. tibialis post. beiderseits nur geringgradig beeinträchtigt. ASR rechts nicht auslösbar. Sensibilitätsstörung nur gering ausgeprägt.

Psychischer Befund: Unauffällig

EMG: Denervationszeichen mit Spontanaktivität, hochgradiger Rarefizierung und partieller Polyphasie in den Mm. tibiales ant. beiderseits, rechts mehr als links ausgeprägt. Im M. triceps surae nur einzelne Fibrillationspotentiale und nur sehr geringe bzw. fragliche Lichtung der Aktivität. Motorische NLG des N. peroneus beiderseits wegen maximaler Denervierung der Zehenheber nicht bestimmbar, im N. tibialis beiderseits stark erniedrigt (27,3 bzw. 29,2 m/sec). Amplitudenverminderung und -verbreiterung des Muskelsummenpotentials. Armnerven im Normbereich. Motorische Chronaxien im M. abductor hall. mit 15 msec stark erhöht. Akkommodabilitätsquotient erniedrigt.

Patient Nr. 15 (22,II/3)

Anamnese: Frau R.G., eine 1948 geborene Hausfrau, litt 1967 unter kolikartigen Bauchschmerzen und Erbrechen. Nach einer Appendektomie bestand diese Symptomatik fort. Nach erneuter stationärer Aufnahme in einem auswärtigen Krankenhaus Durchführung einer Probelaaparotomie wegen Verdacht auf "Subileus". Kein pathologischer Befund. 1968 erneut akuter Schub mit Depressionen. Einstufung als "Simulant". Nach einer Entbindung im gleichen Jahr abermals Koliken.

Behandlungsversuch mit Spasmo-Euvernil^(R) und Leukomycin^(R). 10 Tage später zerebraler Krampfanfall, Funktionspsychose mit Desorientiertheit und Benommenheit, Auftreten einer Tetraplegie. Verlegung in eine auswärtige Universitäts-Klinik und Sicherung der Diagnose. Vollständige Rückbildung der Lähmungen. Seither nur gelegentlich Kopfschmerzen.

Neurologischer Befund: Unauffällig

Psychischer Befund: Unauffällig

EMG: Unauffällig (M.tibialis ant., M.quadriceps fem., M.biceps brach., M.extensor carpi rad., M.extensor dig.). Im M.tibialis ant. leichte Lichtung des Innervationsmusters. Motorische NLG im Normbereich, ebenso Latenzen, Streubreiten und Muskelpotentiale. Sensibles NAP des N.medianus normal, Amplitude um 30 uV. Sensible NLG des N.medianus distal 66,2 m/sec, proximal 54 m/sec; sehr niedriges NAP. NAP des N.ulnaris am Handgelenk 20 uV, NLG 56,2 m/sec, bis zum Epicondylus ulnaris am Unterarm 55,4 m/sec.

Patient Nr. 16 (17.II/1)

Anamnese: Frau E.P., eine 1915 geborene Hausfrau, hatte 1949 starke Schmerzen im Rücken und in der Nierengegend bekommen, welche drei Wochen anhielten. 1969 14 Tage lang Übelkeit, Leibschmerzen und Schwächegefühl. Unter täglicher Einnahme von Gelonida^(R)-Tabletten keinerlei Besserungstendenzen, sondern Auftreten von Schlafstörungen, Dunkelfärbung des Urins, periumbilikalem Dauerschmerz sowie Schmerzhaftigkeit am gesamten Körper und Gewichtsverlust. Rückbildung der Symptomatik unter konservativer Behandlung, ohne daß eine AIP in die diagnostischen Überlegungen einbezogen wurde. Seither keine akuten Beschwerden mehr. Diagnosesicherung erst im Rahmen der durchgeführten Familienuntersuchungen.

Neurologischer Befund: Unauffällig

Psychischer Befund: Umständlich, leicht verlangsamt, schwerfällig.

EMG: Nicht durchgeführt. Motorische NLG im Normbereich. Motorische Chronaxien und Akkommodabilität normal.

Patient Nr. 17 (9.II/1)

Anamnese: Frau L.K., eine 1932 geborene Ordensschwester, klagte Ende 1962 über leichte Ermüdbarkeit, Übelkeit, Herzklopfen, Wadenschmerzen und Gewichtsabnahme. 1964 traten ziehende Schmerzen im Unterbauch von zunehmender Intensität auf. Nach

Analgetika-Verabreichung (Buscopan^(R) Supp., Spasmo-Cibalgin^(R)) kam es zu heftigen spastischen Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Schlafstörungen. Nach stationärer Aufnahme in einer auswärtigen Klinik Sicherung der Diagnose durch die Porphobilinogen-Probe. Die Patientin krümmte und wälzte sich vor Schmerzen. Unter Infusionsbehandlung vollständige Rückbildung der Symptomatik. In der Folge wiederholt Schmerzen an verschiedenen Körperstellen mit periodischem Erbrechen, Rotfärbung des Urins, Obstipationsneigung und verminderter Belastbarkeit. Akute Schübe in den Jahren 1969, 1973 und 1975. Seit 3 Jahren noch halbtags in dem Beruf einer Kindergärtnerin tätig.

Neurologischer Befund: Unauffällig

Psychischer Befund: Unauffällig

EMG: Fragliche, sehr leichte Rarefizierung des Interferenzmusters im M.tibialis ant. und M.quadriceps fem. Aktionspotentiale zum Teil aufgesplittert. Motorische NLG im N.tibialis relativ niedrig (35,4 m/sec), im übrigen normal.

Patient Nr. 18 (5,III/2)

Anamnese: Frau E.K., geboren im Jahre 1935, war nach einem operativen Eingriff im Alter von 30 Jahren am 4.postoperativen Tag plötzlich mit Übelkeit und Erbrechen erkrankt. Neben einer Rotfärbung des Urins wurde eine "Darmlähmung" festgestellt. Diagnosesicherung in einem auswärtigen Krankenhaus durch die quantitative Bestimmung der Hämpräkursoren ALA und PBG im Tagesharn. Nach sechswöchiger konservativer Behandlung vollständige Rückbildung der Symptomatik. Seither subjektiv beschwerdefrei.

Neurologischer Befund: Unauffällig

Psychischer Befund: Unauffällig

EMG: Keine sicheren Normabweichungen. Allenfalls minimale Lichtung der Aktivitätsdichte im M.tibialis ant. Partielle Polyphasie. Motorische NLG des N.tibialis links relativ niedrig (39,2 m/sec), ansonsten im Normbereich.

Patient Nr. 19 (3,III/6)

Anamnese: Der 1939 geborene Herr H.B. wurde 1963 in unsere Klinik eingewiesen. Zwei Jahre vorher war in einem auswärtigen Krankenhaus die Diagnose eines "Darmverschlusses" gestellt worden. Unter konservativer Behandlung hatte sich die Symptomatik wieder zurückgebildet. Im Dezember 1962 erneutes Auftreten eines "Ileus" mit kolikartigen Schmerzen

in der Nierengegend. 1963 Leibschmerzen und Obstipation, Laparotomie und operative Beseitigung einer "Dünndarmbride". Postoperativ Schlaflosigkeit und Tachykardie. Nach 12 Tagen Paresen an den oberen Extremitäten. Wegen Verdacht einer AIP Einweisung in unsere Klinik. Zu diesem Zeitpunkt hochgradige Tetraparese mit leichter Ateminsuffizienz, Hypaesthesie im Bereich des gesamten Körpers mit Ausnahme des Gesichtes, Rotfärbung des Urins, keine psychischen Auffälligkeiten. Exitus nach einer zentralen Atemlähmung. Bei der Sektion fand sich makroskopisch kein krankhafter Befund.

Patient Nr. 20 (4,III/21)

Anamnese: Frä. H.F., eine Kusine von Patientin Nr. 2, wurde während des Abiturs im Mai 1972 im Alter von 19 Jahren wegen krampfartiger Oberbauchbeschwerden mit gürtelförmigen Ausstrahlungen bis zur Wirbelsäule in einem auswärtigen Krankenhaus stationär aufgenommen. Intensitätszunahme der Schmerzen mit Ausstrahlungen in den Unterbauch, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation, leichte Bauchdeckenspannung, geringer Druckschmerz im Unterbauch. Röntgenologisch zunächst kein Anhalt für einen Ileus. Nach Zunahme der klinischen Symptomatik Laparotomie wegen "Adhaesionsileus der terminalen Ileumschlinge nach länger zurückliegender Appendektomie". Postoperativ stärkere Rotfärbung des Urins. Nach 5 Tagen Auftreten einer akut verlaufenden Polyneuropathie. Aufnahme auf unserer neurologischen Intensivstation. Hochgradige Tetraparese mit Beteiligung der Atemmuskulatur, Schluckstörung und Schwäche des Fazialismundastes beiderseits. Diagnose-sicherung durch quantitative Bestimmung der Hämpräkursoren. Nach achttägiger assistierender Beatmung über einen nasalen Thermoplasttubus und Thromboseprophylaxe Rückbildung der Lähmungen und Einsetzen der Spontanatmung. Einen Tag nach der Extubation Exitus unter den klinischen Zeichen einer Lungenembolie.

Motorische NLG am 18.Tag: N.peroneus beiderseits nicht erregbar; N.ulnaris mit 37,4 m/sec mäßig stark erniedrigt; niedriges und verbreitertes Muskelsummenpotential.

Patient Nr. 21 (16,II/1)

Anamnese: Herr B.L., geboren im Jahre 1938, ist der Bruder von Patientin Nr. 14. Im Rahmen der durchgeführten Familienuntersuchung erfolgte eine diagnostische Zuordnung in die Klasse II. Bisher kein akuter Schub. Lediglich öfters Kla-

gen über Rückenschmerzen mit Ausstrahlungen in die Schultern.

Neurologischer Befund: Mittelgradige Zeichen einer vegetativen Labilität.

Psychischer Befund: Unauffällig.

EMG: (M.tibialis ant.) Keine Spontanaktivität, vereinzelt mehrphasische Aktionspotentiale motorischer Einheiten; bei maximaler Innervation kein ideal dichtes Interferenzmuster. Motorische NLG normal, im N.tibialis mit 41,1 m/sec Grenzwert.

Patient Nr. 22 (2,III/4)

Anamnese: Frau B.Sch., eine im Jahre 1923 geborene Gastwirtin, ist die Schwester von Patient Nr. 8. Wegen Kreislaufstörungen und migräneartiger Kopfschmerzen 1962 und 1970 Kuraufenthalte. 1972 wegen Schmerzen im Bereich der linken Brustseite stationäre Behandlung in einem auswärtigen Krankenhaus. Wegen Asthma in hausärztlicher Behandlung. Seit einem Jahr plötzlich auftretende Kopfschmerzen im Stirn- und Nackenbereich. Die diagnostische Zuordnung in die Klasse II erfolgte im Rahmen einer Familienuntersuchung. Bisher keine für eine AIP typische Symptomatik.

Neurologischer Befund: Unauffällig.

Psychischer Befund: Unauffällig.

Motorische NLG: Im N.tibialis mit 38,4 m/sec niedrig, sonst einschließlich Latenzen und Muskelpotentialen normal. Sensible Chronaxien: Relativ hohe Werte am Fußrücken, besonders rechts (4 und 8 msec).

Patient Nr. 23 (2,IV/1)

Anamnese: Der 23 Jahre alte Herr A.Sch. ist der Sohn von Patient Nr. 8. Klinisch bisher ohne Besonderheiten. Das Vorliegen einer porphyrischen Stoffwechselstörung wurde im Rahmen der Familienuntersuchung nachgewiesen.

Neurologischer Befund: Unauffällig.

Psychischer Befund: Unauffällig.

Motorische NLG: Normal. Chronaxien und Akkommodabilität normal.

Patient Nr. 24 (2,IV/4)

Anamnese: Frä. R. Sch., geboren 1947, ist die Nichte des Patienten Nr. 8 bzw. die Tochter der Patientin Nr. 22. Bisher kein akuter Schub einer AIP, jedoch häufiger Bauchschmerzen und "Einschlafen" von Händen und Füßen.

Neurologischer Befund: Unauffällig.

Psychischer Befund: Unauffällig

Motorische NLG: Normal, ebenfalls Muskelpotential bei Serienreizen. Hohe sensible Chronaxien am Fußrücken beiderseits.

Patient Nr. 25 (21,III/3)

Anamnese: Frau M.R., geboren 1940, ist eine Kusine von Patientin Nr. 4. Klinisch waren bisher keinerlei für eine AIP typischen Symptome aufgetreten. Die diagnostische Zuordnung in die Klasse II erfolgte im Rahmen der durchgeführten Familienuntersuchung.

Neurologischer Befund: Unauffällig.

Psychischer Befund: Unauffällig.

Patient Nr. 26 (7,II/1)

Anamnese: Frau I.S., geboren 1929, hatte über Jahre hinweg häufig über Kopfschmerzen geklagt und einen Analgetikaabusus betrieben. Wegen monatelang andauernder Oberbauchbeschwerden und anfallsartig aufgetretener kolikartiger Schmerzen im gesamten Oberbauch mit Übelkeit und Erbrechen stationäre Aufnahme in einem auswärtigen Krankenhaus im Jahre 1963. Nach Schmerzbehandlung mit einer Reihe von Analgetika Auftreten einer Tetraparese mit vorwiegender Beteiligung der proximalen Muskelgruppen sowie Sensibilitätsstörungen im Bereich der Extremitäten. Außerdem zunehmende Unruhe mit Schlafstörungen und Rotfärbung des Urins. Nach Beteiligung der Atemmuskulatur Tracheotomie und assistierende Beatmung. Auftreten von "enzephalitischen Symptomen" und Zunahme der Lähmungen. Exitus unter dem Bild eines Kreislaufversagens.

Patient Nr. 27 (7,II/2)

Anamnese: Frau S.E., die im Jahre 1931 geborene Schwester von Patientin Nr. 26, hatte 1966 nach einem grippalen Infekt Rückenschmerzen mit Ausstrahlungen in den Unterleib,

Obstipation und kolikartige Abdominalschmerzen bekommen. Aufnahme in einem auswärtigen Krankenhaus. Röntgenologisch starke Verlangsamung der Magen-Darm-Passage ohne Anhalt für einen stenosierenden Prozeß. Nach vorübergehender Entlassung führten Herzbeschwerden, Hitzegefühl, Appetitlosigkeit und Unruhe zu einer erneuten stationären Behandlung. Unter Verabreichung von Sedovagan^(R), Valium^(R) und Spasmolytika Auftreten einer "Makrohämaturie" sowie einer Tetraparese mit Ateminsuffizienz. Anlegen einer Tracheotomie. Auftreten einer Funktionspsychose mit "Somnolenz", Unruhe und Ängstlichkeit. Exitus nach einer bei der Sektion festgestellten Lungenembolie.

Patient Nr. 28 (8,II/1)

Anamnese: Frau R.H., eine 1933 geborene Hausfrau, erkrankte im Februar 1972 an plötzlich auftretenden Schmerzen im gesamten Abdomen mit einem Maximum periumbilikal. Daneben Gewichtsabnahme und Obstipationsneigung. In der Folgezeit Entwicklung einer proximal betonten Tetraparese. Die oberen Extremitäten waren stärker als die Beine betroffen. Sensibilitätsstörungen oder psychische Auffälligkeiten fanden sich nicht. Der Porphobilinogen-Test war positiv. Langsame Rückbildung der Lähmungen. Seither keine klinischen Symptome eines akuten Schubes mehr.

Patient Nr. 29 (13,II/1)

Anamnese: Die 1921 geborene Hausfrau erkrankte bereits 1950 an sehr starken, vom Oberbauch ausgehenden, zirkulär zum Rücken ausstrahlenden Bauchschmerzen. Außerdem bestanden Erbrechen, Verstopfung und eine Berührungsüberempfindlichkeit. Später traten mehrfach starke Bauchschmerzen auf, die oft durch Belastungen oder Aufregungen ausgelöst wurden. 1972 nach einem grippalen Infekt Unruhe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Rotfärbung des Urins, Abdominalschmerzen und Schwächezustände. Erneutes Auftreten eines akuten Schubes nach einem grippalen Infekt im Jahre 1973. Wegen "Neurasthenie" Aufnahme in einer auswärtigen Klinik. Die Diagnose der AIP wurde erst zu diesem Zeitpunkt gestellt. In den letzten Jahren waren keine besonderen Maßnahmen erforderlich.

Patient Nr. 30 (14,II/1)

Anamnese: Frau H.L., eine 42 Jahre alte Hausfrau, verspürte erstmals 1964 brennende Schmerzen in der Nabelgegend. Zusätzlich Dunkelfärbung des Urins und Obstipationsneigung. Stationäre Behandlung wegen "Pankreatitis". 2 Monate nach der Klinikentlassung erneute stationäre Aufnahme wegen einer ähnlichen Symptomatik. 1965 abermals brennende Bauchschmerzen, Schlaflosigkeit, Obstipationsneigung, Rotfärbung des Urins, "Schlappheit", geringe Leistungsfähigkeit und zunehmende Unruhe. Einweisung in eine auswärtige Nervenklinik unter der Verdachtsdiagnose einer "multiplen Sklerose". Zu diesem Zeitpunkt lagen eine rechtsbetonte Tetraparese, eine Fazialis- und eine Gaumensegelparese beiderseits sowie eine Aphonie vor. Psychisch fielen eine Ängstlichkeit und eine Affektlabilität auf. Der positive Ausfall der Porphobilinogen-Probe führte zur Diagnose einer AIP. Rückbildung der Paresen. In den letzten Jahren intermittierend Rotfärbung des Urins sowie brennende Schmerzen an beiden Beinen.

Patient Nr. 31 (15,II/1)

Anamnese: Frau I.W., einer im Jahre 1937 geborene Sprechstundenhilfe, war 1968 erstmals aufgefallen, daß die Urobilinogenprobe in ihrem Urin positiv ausfiel. 1963 nach längerer Einnahme von Spasmo-Euvernil^(R) und Dolo-Buscopan^(R) bzw. Cibalgin^(R) wegen eines chronischen Harnwegsinfektes plötzlich Aufreten kolikartiger Schmerzen im Abdominalbereich, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Gewichtsverlust und Rotfärbung des Urins. Ein von Frau W. selbst durchgeführter Schwartz-Watson-Test fiel positiv aus, ohne daß dieser Befund bei den differentialdiagnostischen Überlegungen Beachtung gefunden hätte. Nach abermaliger Einnahme der erwähnten Medikamente erneuter Schub mit ausgeprägtem Schwächegefühl ohne Diagnosesicherung. Unter Weiterbehandlung mit Analgetika und Sulfonamiden Auftreten einer proximal betonten Tetraparese mit Mißempfindungen insbesondere im Stammgebiet beiderseits. Erst in diesem Stadium der Erkrankung erfolgte die Sicherung der Diagnose durch eine quantitative Bestimmung der Hämpräkursoren im 24-Stunden-Urin. Die Mutter der Patientin sei 1946 an einer AIP verstorben.

Patient Nr. 32 (20,II/1)

Anamnese: Herr H.K. ist ein im Jahre 1941 geborener Arbeiter, der zuletzt 2 Jahre lang in der chemischen Industrie tätig war. 1963 erfolgte wegen drückender Nierenschmerzen

eine stationäre Aufnahme in einem auswärtigen Krankenhaus. Zu diesem Zeitpunkt habe "Somnolenz" bestanden. Diagnostisch wurde das Vorliegen einer exogenen Intoxikation angenommen. Nach Besserung der Symptomatik Wiederaufnahme der ursprünglichen Tätigkeit und Kontakt mit Nitroverdünnungen. Mitte 1963 Schmerzen in der rechten Nierengegend, Erbrechen, weinrote Färbung des Urins, Tachykardie, Pollakisurie, Obstipationsneigung. Auftreten einer proximal stärker ausgeprägten Polyneuropathie an den Armen. Ausbildung einer Funktionspsychose mit Verlangsamung der Psychomotorik, Antriebsminderung und Schwankungen der Stimmungslage. PBG im Urin positiv. Unter physikalischen Maßnahmen Rückbildung der Paresen. Seither im wesentlichen beschwerdefrei.

Patientin Nr. 33

Anamnese: Frau G.H., eine im Jahre 1934 geborene Hausfrau, bekam 1966 kolikartige Bauchschmerzen mit zunehmender Intensität, nachdem sie in den Jahren zuvor ohne Komplikationen drei Kinder geboren hatte. Nach Rotfärbung des Urins Ausbildung einer Polyneuropathie. Diagnosesicherung in einer auswärtigen neurologischen Klinik. 1968 und 1969 mehrfach akute Attacken, meist vor der Menstruation. Unverträglichkeit gegenüber Ovulationshemmern. Nach einer Abrasio im Jahre 1971 akuter Schub mit Abdominalkoliken, psychischen Auffälligkeiten wie Halluzinationen, und ausgeprägter Polyneuropathie. 1973 erneuter Schub nach einem grippalen Infekt. Seither unter Vermeidung jeglicher Medikamente keine akuten Attacken mehr. Die Mutter der Patientin war 1945 nach einer wegen Bauchkoliken durchgeführten Operation verstorben. Vor ihrem Tode waren Lähmungen nachweisbar gewesen. Eine Schwester der Mutter leidet an einer AIP, konnte jedoch in die Untersuchung nicht mit einbezogen werden. Eine Kusine von Frau H. sei 1960 ebenfalls unter dem klinischen Bild dieser Erkrankung verstorben.

Patientin Nr. 34 (11.II/1)

Anamnese: Frau H.D., geboren im Jahre 1941, litt Ende 1973 häufiger an Unterbauchbeschwerden. Zu diesem Zeitpunkt Umstellung von Eugynon^(R) auf ein anderes Antikonzeptivum (Ovanon^(R)). Nach zweitägiger Einnahme des neuen Präparates Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen. Trotz Absetzen des Ovulationshemmers Rotfärbung des Urins, Abdominalkoliken und Auftreten einer Funktionspsychose mit akustischen und optischen Halluzinationen. Diagnosesicherung nach Aufnahme in einem auswärtigen Krankenhaus. Die Intensität der Abdominalschmerzen blieb beinahe 14 Tage lang unbeeinflussbar. Seither keinerlei klinische Symptomatik mehr.

Untersuchungen zur Optimierung der URO I-S-Aktivitätsbestimmung im Vollblut.

Zur Prüfung der Abhängigkeit der Enzymaktivität vom eingesetzten Blutvolumen wurden Blutmengen zwischen 10 und 50 μl eingesetzt. Die Volumina wurden jeweils mit isotonischer Kochsalzlösung auf ein Ausgangsvolumen von 50 μl ergänzt. Die Aufarbeitung dieser Proben erfolgte entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift. Wie die Abbildung 1 zeigt, besteht ein direkter linearer Zusammenhang

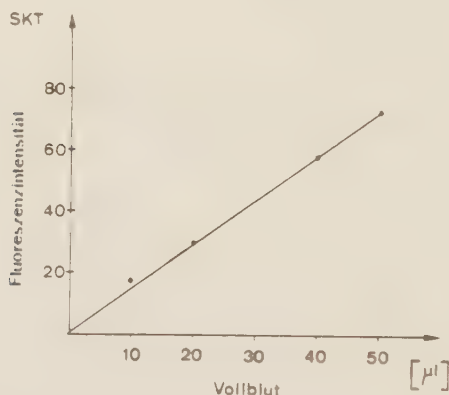


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen der Menge an Vollblut und der Fluoreszenzintensität

zur gemessenen Fluoreszenzintensität. Für die routinemäßige Bestimmung der URO I-S-Aktivität wurde ein Probenvolumen von 20 μl gewählt. Bei diesem Probenvolumen wird einmal eine ausreichende Fluoreszenzintensität erreicht, zum anderen ist auch bei Doppelbestimmungen Kapillarblut einsetzbar.

Für die Untersuchung der Abhängigkeit der Enzymaktivität von der Inkubationsdauer wurden mehrere Ansätze eines Normalblutes entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift behandelt und über verschiedene Zeiträume bei 37°C im Wasserbad inkubiert. Nach 1/2, 1, 2 und 3 Stunden erfolgten das Abstoppen der Reaktion und die Messung der Fluoreszenzintensität. Es zeigte sich über den beobachteten Zeitraum eine lineare Abhängigkeit (Abbildung 2). Für den routinemäßigen Einsatz der URO I-S-Bestimmung wurde eine Inkuba-

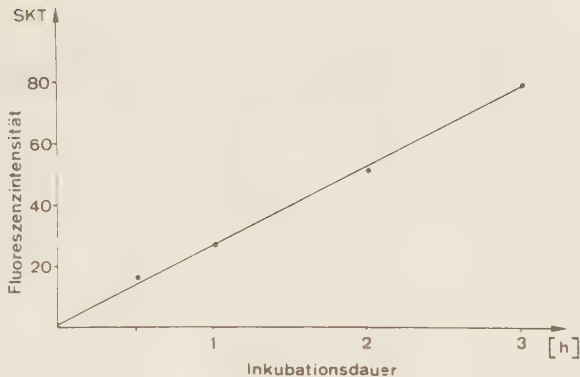


Abbildung 2: Zusammenhang zwischen der Inkubationsdauer und der Fluoreszenzintensität (SKT = Skalenteile)

tionsdauer von einer Stunde gewählt. Nach dieser Zeit ist auch bei Blutproben mit geringer Enzymaktivität eine gut meßbare Uroporphyrinkonzentration nachweisbar.

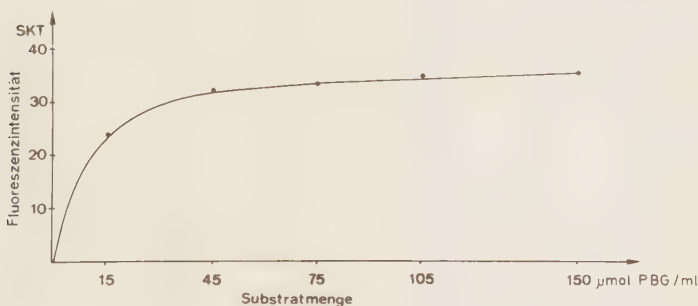


Abbildung 3: Zusammenhang zwischen der eingesetzten Substratmenge und der Fluoreszenzintensität (SKT = Skalenteile)

Außerdem wurde der Einfluß der Substratmenge auf die Enzymaktivität geprüft. Zur Optimierung der Substratmenge wurden PBG-Lösungen im Bereich von 15 bis 150 µMol PBG/ml eingesetzt (Abbildung 3). Bereits bei etwa 50 µMol PBG/ml wird ein Plateau erreicht. Für die entsprechend der Arbeitsvorschrift durchgeführten Untersuchungen wird das Dreifache dieser Konzentration gewählt.

Tabelle 1: Biochemische Befunde der Patienten mit klinisch manifester akuter intermittierender Porphyrrie in der Kompensationsphase (N = 31).

Name	Geschlecht w m	Alter	ALA (mg/die)	PBG (mg/die)	URO I-S (U/l)	Pb µg/100ml
B.J.	+	54	0,85	8,6	0,45	
S.J.	+	55	12,5	53,0	0,40	20
W.E.	+	48	13,3	21,28	0,53	
K.E.-M.	+	40	16,3	35,8	0,52	
W.E.	+	30	11,4	22,09	0,33	17,5
St.K.	+	39	29	167,2	0,39	18,5
H.R.	+	32	5,6	63,4	0,41	
K.L.	+	43	16,3	60,8	0,37	
B.E.	+	59	12,3	49,07	0,49	12
D.H.	+	35	5,2	1,43	0,59	
F.A.	+	30	15,4	70,4	0,59	24
W.J.	+	54	7,05	32,7	0,39	
L.A.	+	41	2,0	4,84	0,43	
W.J.	+	38	21,5	91,5	0,53	
P.U.	+	33	20,6	56,3	0,39	
P.E.	+	60	6,2	21,5	0,43	21
N.G.	+	36	12	9,9	0,56	21
W.K.	+	61	10,4	14,6	0,35	
S.P.	+	32	21,2	53,5	0,40	
P.W.	+	49			0,40	
S.	+	36	24,6	103,6	0,62	
F.M.	+	41	30,3	56,6	0,49	
W.	+	44	11,5	32,6	0,39	
N.	+		14	83,1	0,50	
S.	+		7,3	23,3	0,63	
K.J.	+		49	106,6	0,49	
A.S.	+	39	18,3	54,3	0,48	
v.W.U.	+	36	13,2	11	0,49	
H.C.	+	43	37,3	94,4	0,34	
K.H.	+	44	19,4	54,8	0,48	
St.M.	+		17,3	39,9	0,46	

Tabelle 2: Biochemische Befunde der AIP-Patienten aus Klasse II
(PBG-Exkretion im Tagesharn > 2 mg, URO I-S
 $< 0,65$ U/l. N = 22)

Name	Geschlecht		Alter	ALA (mg/die)	PBG (mg/die)	URO (U/l)	Pb (μ g/100 ml)
	w	m					
S.B.	+		52	3,95	12,1	0,47	
R.T.	+		45	2,0	3,34	0,44	
S.A.		+	24	12,1	29,2	0,50	
S.R.	+		19	2,4	4,5	0,36	
B.R.	+		70	3,2	8,78	0,36	
B.A.	+		65	3,72	14,8	0,44	
W.H.		+	64	11,3	11,53	0,32	20
B.G.		+	37	5,82	5,12	0,53	
B.V.		+	25	5,0	2,82	0,43	
W.G.		+	36	5,1	6,47	0,39	
E.K.		+	55	5,45	4,36	0,39	
F.H.	+		39	16,1	41,6	0,54	11
L.W.		+	37	5	9,24	0,48	
E.H.		+	69	7	15,7	0,38	
A.K.	+		73	4,2	4,74	0,47	
R.M.	+		35	2,1	7,4	0,53	
K.H.		+	23	9,2	10,8	0,44	
W.R.		+		3,5	4,3	0,31	
M.W.	+		37	4,2	3,88	0,46	
B.A.	+		76	2,9	2,2	0,32	
G.J.		+	43	4,4	2,8	0,26	
G.M.		+	36	3,4	2,8	0,24	

Tabelle 3 : EEG-Ableitungen bei ALP-Patienten

I. Normalbefunde

Name	Nr.	Alter	Klasse	URO I-S	ALA	PBG	EEG-Befund
L.W.	2706/75		II	0,48	5	9,2	Alpha-Typ-EEG ohne Auffälligkeiten
B.E.	2171/75	59	I	0,49	12,3	49,1	Alpha-Typ-EEG ohne Auffälligkeiten
S.R.	1972/75	19	II	0,36	2,4	4,5	Alpha-Typ-EEG ohne Auffälligkeiten
R.M.	2104/76	36	II	0,53	2,1	7,4	Alpha-Typ-EEG ohne Auffälligkeiten
B.J.	5131/74	54	I	0,45	0,85	8,6	Spannungsarmes EEG mit nur wenig Alpha-Aktivität
T.J.	815/76	46	I	0,47	15,4	71,4	Spannungsarmes EEG mit nur wenig Alpha-Aktivität
S.A.	3028/75	24	I	0,50	12,1	29,2	unregelmäßiges Alpha-Typ-EEG
P.U.	2729/75	33	I	0,39	20,6	56,3	unregelmäßiges Alpha-Typ-EEG
A.K.	4617/75	71	II	0,47	4,2	4,7	diskontinuierliches, sonst unauffälliges Alpha-Typ-EEG
S.H.	1008/76	39	I	0,46	17,3	39,9	Alpha-Beta-Mischtyp mit vorwiegender Beta-Aktivität

II. Abnorme, nicht sicher pathologische EEG-Befunde

S.J.	2000/75	55	I	0,40	12,5	53,0	Abnorme Diskontinuität und Übergang in bilaterale Theta-Wellengruppen oder -folgen
N.G.	3227/75	36	I	0,56	12,0	9,0	Abnorme Diskontinuität und Übergang in bilaterale Theta-Wellengruppen oder -folgen
P.E.	3228/75	60	I	0,43	6,2	21,5	Abnorme Diskontinuität und Übergang in bilaterale Theta-Wellengruppen oder -folgen

Tabelle 3 (2):

Name	Nr.	Alter	Klasse	URO	I-S	ALA	PBG	EEG-Befund
K.L.	2384/75	43	I	0,37		16,3	60,8	Abnorme Diskontinuität und Übergang in bilaterale Theta-Wellengruppen oder -folgen
R.G.	1720/76	28	I	0,39		10	29,8	Abnorme Diskontinuität und Übergang in bilaterale Theta-Wellengruppen oder -folgen
H.M.	1562/76	30	I	0,61		5,5	7,3	Abnorme Diskontinuität und Übergang in bilaterale Theta-Wellengruppen oder -folgen
S.K.	2046/75	39	I	0,39		29,0	167,2	Dysrhythmie, diskontinuierlich mit steilen und langsamen Wellen
W.E.	1935/75	48	I	0,53		13,3	21,3	Spannungsarm und frequenzlabil
F.M.	3480/75	41	I	0,49		30,3	56,6	Frequenzlabilität mit Vigilanzschwankungen
K.E.-M.	4009/75	40	I	0,52		16,3	35,8	Leichte intermittierende Verlangsamung = Grenzbefund zur leichten Allgemeinveränderung (partielle niederfrequente Alpha-Wellen)
III. Pathologische Befunde								
F.A.	7215/75	30	I	0,59		15,4	70,4	Leichte bis mittelschwere Allgemeinveränderung (Grundrhythmusverlangsamung)
S.B.	6001/74 1971/75	52	II	0,47		3,95	12,1	Leichte bis mittelschwere Allgemeinveränderung (Grundrhythmusverlangsamung), diffuse Dysrhythmie
A.S.	4463/75	39	I	0,48		18,3	54,3	Stark ausgeprägte Dysrhythmie, generalisiert, mit steilen Abläufen von Krampfpotentialcharakter (keine Allgemeinveränderung)

Tabelle 4: Motorische (maximale) Leitungsgeschwindigkeiten und distale Latenzen (in Klammern)

Patient	N. medianus re. li.	N. ulnaris re. li.	N. peronaeus re. li.	N. tibialis re. li.	Besonderheiten
Nr. 2 E.W.		60,0 (3,2)	64,2 (3,2)	45,8 (4,7)	MSP normal. Bei Reizserien keine Änderung d. Amplituden
Nr. 3 E.B.	58,7 (3,4)	54,5 (3,2)	45,5 (3,2)	50,6 (3,0)	M. z. T. aufgesplittert und niedrig
Nr. 4 S.A.	39,6 (6,7)	55,6 (3,9)	49,1 (3,6)	41,8 (4,0)	
Nr. 5 M.H.	42,4 (3,9)	53,3 (5,2)	nicht be- stimmbar	43,3 (5,7)	41,8 (5,6)
				35,6 (6,8)	Stark erniedrigtes MSP d. M. abd. hall. (N. tib.). Peronaei nicht erreg- bar. Streubreite im N. ulnaris 20 m/s
Nr. 6 G.N.	59,4 (4,7)	63,1 (3,1)	44,3 (5,9)	40,7 (5,5)	42,7 (4,6)
					39,4 (4,0)
					Stark erniedrigtes MSP f. Peronaeus, Tibialis, Medianus. Reizserien: ohne Effekt
Nr. 7 H.St.	63,3 (3,2)	65,2 (3,5)	59,8 (4,7)	44,2 (8,0)	MSP unauffällig. Streubreite N. pero- naeus 17 m/s
Nr. 8 U.Sch.	58,6 (3,2)	54,9 (3,1)	40,7 (5,3)	48,1 (5,3)	MSP f. N. peron. niedr., polyphas. Reizserien. Amplitudenabnahme bei 10 - 20 m/s

Stark erniedrigtes MSP
d.M.abd.hall.(N.tib.).
Peronaei nicht erreg-
bar.Streubreite im N.
ulnaris 20 m/s

Stark erniedrigtes MSP
f.Peronaeus, Tibialis,
Medianus. Reizserien:
ohne Effekt

MSP unauffällig.
Streubreite N.pero-
naeus 17 m/s

MSP f.N.peron.niedr.,
polyphas. Reizserien.
Amplitudenabnahme bei
10 - 20 m/s

Tabelle 4 (2):

Patient	N. medianus re. li.	N. ulnaris re. li.	N. peronaeus re. li.	N. tibialis re. li.	Besonderheiten
Nr. 10 M.F.	62,3 (3,9)	58,5 (2,1)	51,3 (4,3)	70,2* (3,8)	MSP o.B.
Nr. 12 J.T.	59,3 (4,0)	52,0 (3,3)	46,9 (4,6)	39,1 (6,6)	MSP o.B.
Nr. 13 K.St.	50,0 (3,9)	26,1* (9,0)	54,1 (4,2)	52,6 (6,6)	MSP f.N.uln.re.niedrig. NLG i.Sulcus re.43 m/s. MSP f.N.tib.rel.niedrig. Reizserien ohne Effekt.
Nr. 14 U.P.	58,5 (3,9)	58,5 (2,6)	nicht be- stimmbar	27,3 (6,0)	MSP niedrig u.breit u. polyphasisch f.N.media- nus u. ulnaris, Peronei nicht erregbar(kein MSP)
Nr. 15 G.R.	57,9 (2,8)	60,0 (2,5)	56,1 (3,5)	52,3 (3,9)	MSP hochamplitudig Streubreite 5-8 m/s.
Nr. 16 E.P.	59,1 (3,3)	61,2 (2,6)	44,0 (5,0)	41,8 (4,0)	MSP unauffällig.
Nr. 17 L.K.	68,0 (4,3)	63,9 (3,1)	50,7 (4,2)	35,4 (6,6)	MSP unauffällig.

Tabelle 4 (3):

Patient	N.medianus re. li.	N.ulnaris re. li.	N.peroneus re. li.	N.tibialis re. li.	Besonderheiten
Nr. 18 E.-M.K.	62,3 (4,0) 59,3 (3,8)	52,0 (2,5) 51,0 (2,5)	44,3 (4,0) 41,9 (6,9)	43,2 (4,6) 39,2 (4,5)	MSP unauffällig
Nr. 20 H.F.		37,4 (3,5)	nicht bestimm- bar		frischer Schub Tetra- phlegie-Syndrom
Nr. II-1 W.L.	62,7 (4,3) 64,7 (4,1)	57,6 (2,6) 62,2 (2,5)	47,7 (5,4)	41,4 (5,0)	MSP unauffällig. Nur Ti- bialis rel. niedrig. Pot. u. hohe Erregungsschwelle
Nr. II-2 B.Sch.	59,4 (3,7)		59,0 (4,6)	38,4 (5,8)	MSP unauffällig, Reiz- serien ohne Veränderung
Nr. II-3 A.Sch.	60,7 (3,8) 60,1 (3,7)	63,1 (3,7) 65,5 (3,5)	58,5 (5,2) 60,0 (5,4)	53,8 (4,8) 55,0 (4,7)	MSP unauffällig
Nr. II-4 R.Sch.	61,0 (3,2)		52,0 (5,4)	49,0 (5,0)	MSP unauffällig. Reiz- serien ohne Veränderung

MSP = Muskelsummenpotential

*) = Extremwerte bzw. fragwürdige
Messwerte; sie wurden bei den
statistischen Berechnungen
nicht berücksichtigt.

Tabelle 5: Ergebnisse des HAWIE bei Patienten mit einer porphyrischen Stoffwechselstörung (N = 17)

Name	Ge- schlecht	Alter	Klasse	Gesamt- IQ	Verbal- IQ	Handlungs- IQ	ALA (mg/d)	PBG (mg/d)
	w	m						
F.A.	+	30	I	121	118	123	15.4	70.4
S.A.		24	II	115	109	119	12.1	29.2
S.P.	+	32	I	106	106	105	21.2	53.5
S.H.	+	39	I	105	105	103	17.3	39.9
B.E.	+	59	I	105	101	105	12.3	49.1
P.U.	+	33	I	104	108	99	20.6	56.3
K.L.	+	43	I	102	103	101	16.3	60.8
S.J.		55	I	101	101	101	12.5	53.0
T.J.		46	I	101	101	100	15.4	71.4
L.W.		57	II	99	100	98	5.0	9.2
W.E.	+	48	I	99	97	101	13.3	21.3
S.R.	+	19	II	97	92	102	2.4	4.5
N.G.	+	36	I	96	98	95	12.0	9.9
S.B.	+	52	II	91	86	98	4.0	12.1
K.E.-M.	+	40	I	90	90	90	16.3	35.8
P.E.	+	60	I	84	91	77	6.2	21.5
S.K.	+	39	I	78	81	76	29.0	167.2

- 11 -

Tabelle 6: Zusammenstellung der wichtigsten Arzneimittel
und Substanzen, die bei Patienten mit einer
porphyrischen Stoffwechselstörung zu einem
akuten Schub führen können

Analgetika und Antipyretika

Pyrazolon-Derivate
Chloroquin
Pentazocin
Pethidin

Antibiotika und Chemotherapeutika

Sulfonamide
Isoniazid
Griseofulvin
Chloramphenicol
Pyrazinamid
Tetrazykline

Orale Antidiabetika

Antikonvulsiva

Barbiturate
Hydantoine
Succinimide
Primidon

Hypnotika und Sedativa

Meprobumat
Chlordiazepoxid
Diazepam
Urethan
Glutethimid
B a r b i t u r a t e

Thymoleptika

Imipramin

Varia

Orale Antikoagulantien
Ergot-Präparate
Östrogene
Progesteron
6-Mercaptopurin
Methyldopa
Amphetamine
Hexamethonium
Thiamazol
Procain

Schwermetalle
Hexachlorbenzen
Alkohol

P O R P H Y R I E - A U S W E I S

Name, Vorname

Geburtsdatum

Wohnort und Straße

Der/Die Patient(in) ist im Erlanger Porphyrie-Register unter der Nummereingetragen.

Folgende Form einer porphyrischen Stoffwechselstörung liegt vor:

Akute intermittierende Porphyrie (AIP)

- Klasse I: Anlageträger mit klinischen Symptomen der AIP und vermehrter Ausscheidung von Hämvorläufern
- Klasse II: Anlageträger mit vermehrter Ausscheidung von Hämpräkursoren ohne klinische Symptomatik
- Klasse III: klinisch symptomloser Anlageträger, bisher ohne vermehrte Ausscheidung von Hämvorläufern

Porphyria variegata (PV)

- Klasse I: Anlageträger mit klinischen Symptomen einer PV und vermehrter Ausscheidung von Hämvorläufern
- Klasse II: Anlageträger mit vermehrter Ausscheidung von Hämvorläufern ohne klinische Symptomatik
- Klasse III: Vorliegen des genetischen Defektes biochemisch bisher nicht auszuschließen (PV in Familie bekannt)

Hepatische Koproporphyririe (HK)

Biochemische Befunde:

im Tagesharn				im Blut	Stempel und Unterschrift
Datum	ALA	PBG	Gesamtporphyrine	Uroporphyrinogen I-Synthetase	

Rückfragen an: Priv.-Doz.Dr.med., Dr.med.habil. K.-F.Druschky
 Univ.-Nervenklinik Erlangen, Schwabachanlage 6
 8520 Erlangen Telefon: 09131/853001

Zusammenstellung von Arzneimitteln und Maßnahmen, die sich bei Patienten mit Porphyrie bewährt haben:

- 1) Bei Schmerzen: Salizylate, synthetische Opiate, Morphin und Morphinderivate, Chlorpromazin, Promethazin
- 2) Bei Übelkeit und Erbrechen: Triflupromazin
- 3) Bei Tachykardie und Hypertonie: Beta-Rezeptoren-Blocker, Reserpin
- 4) Bei Unruhe: Chlorpromazin, Promethazin, Paraldehyd, Chloralhydrat, Reserpin, Haloperidol, Clomethiazol
- 5) Bei Obstipation: Neostigminbromid, pflanzliche Laxantien
- 6) Bei Fieber: Salizylate
- 7) Bei Anfällen: Clomethiazol, Spironolacton, Flüssigkeitseinschränkung
- 8) Bei vegetativen Allg.-meinstörungen: z.B. Valmane (R)
- 9) Bei Polyneuropathie: Thromboseprophylaxe mit Heparin, frühzeitige Einweisung in eine neurologische Intensivstation
- 10) Bei Narkosen:
Anticholinergika: Atropin
Narkoseeinleitung: Propanidid
Inhalationsnarkotika: Distickstoffoxyd
Relaxantien: Suxamethoniumchlorid, d-Tubocurarin
C a v e Barbiturate, Halothan !!!

Arzneimittel und Substanzen, die bei Porphyrie-Patienten zu einem akuten Schub oder im akuten Schub zu einer Polyneuropathie führen können:

Analgetika u. Antipyretika

Pyrazolon-Derivate
Chloroquin
Pentazocin, Pethidin

Antibiotika u. Chemothera-
tika

Sulfonamide
Isoniazid, Griseofulvin
Chloramphenicol
Pyrazinamid
Tetrazykline

Orale Antidiabetika

Antikonvulsiva

Barbiturate, Hydantoine
Succinimide, Primidon

Thymoleptika

Imipramin

Hypnotika u. Sedativa

Meprobamat
Chlordiazepoxid
Urethan, Glutethimid
Barbiturate

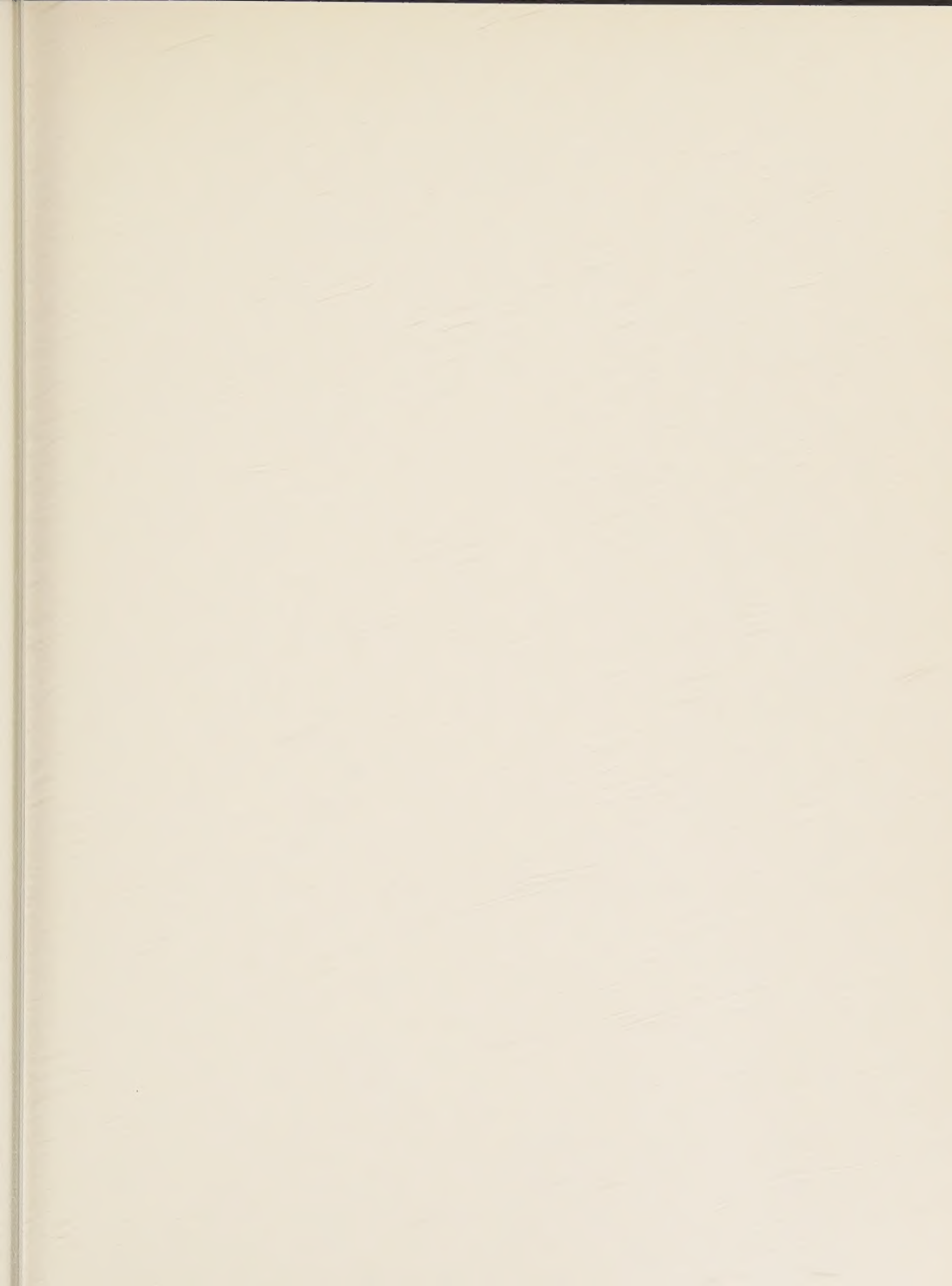
Varia

Orale Antikoagulantien
Ergot-Präparate
Östrogene, Progesteron
6-Mercaptopurin
Methyldopa, Amphetamine
Hexamethonium
Procain, Thiamazol
Schwermetalle

A l k o h o l

Aus: Druschky, K.-F.: Die akute intermittierende Porphyrie.
Prävention und Neuropsychiatrie. Thieme, Stuttgart 1978





Thieme Copythek ermöglicht Kleinstauflagen und kurzfristige Nachdrucke. Thieme Copythek vervielfältigt Reinmanuskripte mit Tabellen, Strichzeichnungen und sogar Fotos. Thieme Copythek verzichtet auf äußere Aufmachung — aber nicht auf Qualität des Inhalts. Copythek-Ausgaben können deshalb zu Preisen angeboten werden, die bei konventionell produzierten Büchern nur durch Großauflagen erreichbar sind. Thieme Copythek verbindet verlegerische Sorgfalt mit Tempo und Preisvorteil, damit auch kleinste Interessentenkreise der medizinischen Wissenschaft nicht länger auf wichtige Spezialmonographien verzichten müssen.